

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE BEBEKLERDE NEKROTİZAN ENTEROKOLİT
GELİŞME RİSKİNİ ÖNGÖRMEK AMACIYLA E-NEC VE
GUTCHECK-NEC SKORLAMA SİSTEMLERİNİN KULLANILMASI
VE BU SKORLAMALARIN NEK GELİŞİMİNİ ÖNGÖRMEDEKİ
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. BERNA EGEHAN ÖRÜNCÜ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. N. EBRU ERGENEKON

ANKARA
NİSAN 2022

I. KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı	
Adı ve Soyadı	Berna EGEHAN ÖRÜNCÜ
Baba Adı	
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi/Diploma No	2017 - 090022
Mezun olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	4 - Yıl
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMALIK TEZİNİN ADI : Prematüre Bebeklerde Nekrotizan Enterokolit Gelişme Riskini Öngörmek Amacıyla e-NEC ve GutCheck-NEC Skorlama Sistemlerinin Kullanılması ve Bu Skorlamaların NEK Gelişimini Öngörmedeki Etkisinin Araştırılması

JÜRİ KARARI : Anabilim Dalımız Araştırma Görevlisi Dr.Berna Egehan Örüncü'nün "Prematüre Bebeklerde Nekrotizan Enterokolit Gelişme Riskini Öngörmek Amacıyla e-NEC ve GutCheck-NEC Skorlama Sistemlerinin Kullanılması ve Bu Skorlamaların NEK Gelişimini Öngörmedeki Etkisinin Araştırılması" başlıklı tezi başarılı bulunmuştur ve uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELEPİ

BASKAN
Prof.Dr. Aysun BİDECT

ÜYE
Prof.Dr.Ebru ERGENEKON

ÜYE
Doç.Dr.Hasan Tolga ÇELİK

II. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi iyi bir şekilde tamamlamamda sağladığı olanaklar ve katkılar için ana bilim dalı başkanı değerli hocam Prof. Dr. Aysun Bideci'ye, tezimle ilgili çalışmalarda bana yol gösteren, emek ve ilgisini eksik etmeyen, çalışkanlığı ile örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Ebru Ergenekon'a, gerek tıp fakültesi eğitimim gerekse uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgilerini bana aktardıkları için tüm hocalarıma, birlikte uyum içinde çalıştığım tüm uzman, asistan ve intörn doktor arkadaşlarıma teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

İlköğretimden bu yana eğitim hayatımda bulununan tüm öğretmenlerime bana kattıkları değerler için minnettarım. Özel yer ayırmak istediğim iki öğretmenim var ki hayatımdaki etkileri sayesinde daha ileriye gitme gücüne kavuştum; sevgili matematik öğretmenim Leyla Özbay ve sevgili İngilizce öğretmenim Şerife Çalışkan'a sonsuz teşekkürler.

Her zaman yanımda olduklarını hissettirdikleri, tüm zorluklara beraber göğüs gerebileceğimize inanmamı sağladıkları ve eğitimim için her zaman olanak sağladıkları için sevgili anne ve babama; hayatın eğlenceli yanını, çocuklarla iletişimi, bir çocuğun nasıl büyüdüğünü yakından görmeme vesile oldukları ve en önemlisi kardeşlik bağına sahip olmamı sağladıkları için canım kardeşlerime; en zorlu dönemlerde sakin kalmamı, her zaman bir çözüm yolu bulmamı, benimle birlikte düşünüp doğru kararlar almamı sağlayan, her zaman sevgisini hissettiğim ve ömür boyu beraber yürümek istediğim hayat arkadaşşıma ve onun gibi eşsiz birini yetiştirdikleri, bana karşı her zaman sevgi ve anlayış gösterdikleri için sevgili anne ve babasına çok teşekkür ediyorum.

III. İÇİNDEKİLER

I. KABUL VE ONAY	i
II. TEŞEKKÜR.....	ii
III. İÇİNDEKİLER.....	iii
IV. ŞEKİLLER	v
V. TABLOLAR.....	vi
VI. GRAFİKLER	viii
VII. KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Nekrotizan Enterokolit Tanım.....	3
2.2. Evreleme.....	3
2.2.1. Modifiye Bell Evrelemesi	4
2.3 Etiyopatogenez	6
2.4. Tarihçe.....	9
2.5. Epidemiyoloji	10
2.6. Tanı.....	11
2.7. Risk Belirlemede Kullanılabilecek Araçlar	18
2.7.1. GutCheck NEC	19
2.7.2. e-NEC	21
2.8. Ayırıcı Tanı	24
2.9. Tedavi ve İzlem	24
2.10. Sağ Kalım	26
2.11. Komplikasyonlar	26

2.12. Prognoz ve Uzun Dönem Sonuçlar	26
2.13. Önleme	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışmanın Planı.....	28
3.2. İstatistiksel Yöntem.....	28
3.3. Etik Kurul Onayı	29
3.4. Çalışmanın Maliyeti	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR.....	58
7. KAYNAKLAR.....	60
8. ÖZET	73
9. SUMMARY	75
10. EKLER.....	77
10.1 Etik Kurul Onayı	77
11. ÖZ GEÇMİŞ	78

IV. ŞEKİLLER

Şekil 1. Postmortem NEK görüntüsü	9
Şekil 2. Pnömozis intestinalis	16
Şekil 3. Karaciğerde portal venöz hava.....	16
Şekil 4. Futbol topu belirtisi.....	17
Şekil 5. Karaciğer üzerinde serbest hava	17

V. TABLOLAR

Tablo 1. GutCheck NEC.....	21
Tablo 2. e-NEC	23
Tablo 3. NEK’li olguların Bell evreleri	30
Tablo 4. Hastaların NEK saptanma durumuna göre demografik özellikleri	31
Tablo 5. Doğum ağırlığı için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz.....	32
Tablo 6. Hastaların NEK durumuna göre antenatal özelliklerinin karşılaştırılması	32
Tablo 7. İUBG veya SGA için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz.....	33
Tablo 8. NEK durumu ve postnatal risk faktörleri	33
Tablo 9. Erken ve geç sepsis görülme sıklığı	34
Tablo 10. Umbilikal kateterizasyon durumu	34
Tablo 11. Umbilikal ven kateteri tek değişkenli ve çok değişkenli analiz	35
Tablo 12. Doğumdaki resüsitasyon durumları.....	35
Tablo 13. APGAR Skorları.....	36
Tablo 14. Kardiyovasküler özellikler	37
Tablo 15. Dopamin kullanımı tek değişkenli ve çok değişkenli analizi.....	37
Tablo 16. Solunum desteği türü.....	38
Tablo 17. İMV kullanımı tek değişkenli ve çok değişkenli analizi.....	38
Tablo 18. Beslenme durumu.....	39
Tablo 19. AS ve AS güçlendiricisi alımı tek değişkenli ve çok değişkenli analizi	40
Tablo 20. NEK gelişen olgularda diğer veriler.....	40
Tablo 21. NEK tedavi cinsi ve eksitus.....	41
Tablo 22. GCN 72. saat skorları	42
Tablo 23. GCN’de çok riskli saptanma tek değişkenli ve çok değişkenli analiz..	42
Tablo 24. GCN 72. saatteki testin geçerlilik ve güvenilirliği	43
Tablo 25. GCN 7. gün skorları	44
Tablo 26. GCN 14. gün skorları	45

Tablo 27. GCN 21. gün skorları	46
Tablo 28. GCN 28. gün skorları	47
Tablo 29. Hastaların e-NEC'e göre değerlendirmeleri.....	49



VI. GRAFİKLER

Grafik 1. GutCheck NEC skoru ortalamaları	47
Grafik 2. GutCheck NEC'e göre çok riskli saptanma yüzdeleri	48
Grafik 3. GutCheck NEC'e göre az riskli saptanma yüzdeleri	48



VII. KISALTMALAR

AS	Anne sütü
ÇDDA	çok düşük doğum ağırlıklı
DA	Doğum ağırlığı
DİK	Dissemine intravasküler koagülasyon
EMR	Erken membran rüptürü
ES	Eritrosit süspansiyonu
GCN	GutCheck NEC
GGK	Gaitada gizli kan
GİS	Gastrointestinal sistem
GY	Gestasyonel yaş
İMV	İnvaziv mekanik ventilasyon
İSPA	İnek sütü protein alerjisi
İUBG	İntrauterin büyüme geriliği
İYABP	İntestinal yağ asidi bağlayıcı protein
NEK	Nekrotizan enterokolit
NİMV	Non invaziv mekanik ventilasyon
NO	Nitrik oksit
PDA	Patent duktus arteriozus
SGA	Gestasyonel yaş a göre küçük
US	Ultrasonografi
YDYBÜ	Yenidoğan yoğun bakım nitesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nekrotizan enterokolit (NEK), yenidoğanların en önemli gastrointestinal acil durumlarından biridir. Vakaların %15-30'unda ölüme yol açar. NEK'i olan hastalarda semptomlar özgül olmadığından tanı koymak zor olabilir. Bununla birlikte NEK erken evrede tanınırsa, bağırsak hasarının ve ağır sepsisin önüne geçilebilir. İlerleyici bir hastalık olan NEK gastrointestinal semptomlar ortaya çıkmadan önce beslenme intoleransı ve diğer özgül olmayan semptomlarla kendini belli eder. Erken evrede teşhis ve tedavi edilmezse bağırsak ileri derecede nekrotik hale gelir ve nekrotik segment cerrahi olarak çıkarılmazsa perforasyona ve mortaliteye yol açabilir. Literatürde NEK risk faktörleri için annede kokain kullanımı, koryoamniyonit, bebekte intrauterin büyüme geriliği (İUBG), formül mama ile beslenmek, çoklu enfeksiyonlar, patent duktus arteriozus (PDA), histamin bloker tedavisi, negatif kan kültürü ile 4 günden fazla antibiyotik tedavisi, eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu ve yüksek NEK oranına sahip bir üniteye yatırıyor olmak gibi etmenler rol alırken daha az sıklıkla tanımlanan diğer risk faktörleri arasında Afrikalı-Amerikalı veya Hispanik ırk, erkek cinsiyet, kan değişimi yapılmış olmak yer alır (1). Yurt dışında yapılmış kapsamlı çalışmalar NEK riskini ortaya koyan çeşitli skrolama sistemlerinin geliştirilmesini sağlamıştır (2). Literatür incelemesi sırasında bu skrolama sistemlerinin ülkemizde uygulandığını gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olup çalışmamız ülkemizde e-NEC ve GutCheck NEC (GCN) skrolama sistemlerinin kullanıldığı ilk çalışmalardan biri olma özelliğini taşımaktadır. Bu skrolamalarla erken tanının sağlanabildiği

gösterilirse alınabilecek önlemlerle prematürelde mortalite ve morbiditeyi azaltıcı etkisi olabilir.

Bu araştırmada gestasyonel yaşı (GY) 32 hafta ve altında olan prematüre bebeklerde NEK gelişme riskini öngörmek amacıyla e-NEC ve GCN skorlama sistemlerinin kullanılması ve bu skorlamaların NEK gelişimini öngörmedeki etkisinin ortaya konması amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nekrotizan Enterokolit Tanım

Özellikle yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YDYBÜ) yatan prematürelere etkileyen, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, özgül tedavisi olmayan, morbidite ve mortalite oranı yüksek olan bir hastalık olan NEK, etkilenen bağırsak segmentinde şiddetli inflamasyon, gaz oluşturan enterik mikroorganizmaların bağırsak duvarına invazyonu ve gazın intestinal duvar ve portal venöz sisteme yayılmasıyla seyreden, mukozal veya transmural koagülasyon nekrozu, ülserasyon, bakteriyel kolonizasyon ve submukozal gaz kabarcıklarının görüldüğü bir gastrointestinal hastalıktır (3).

2.2. Evreleme

İlk kez 1978’de Bell tarafından NEK’in evrelemesi yapılmıştır. Bell kriterleri bebekleri sistemik bulgular ve gastrointestinal sistem (GİS) bulguları değerlendirilerek NEK’in üç aşamasından hangisine uyduğuna göre sınıflandırır (4). 1986 yılında Dr. Walsh ve Kliegman tarafından Bell’in evreleme kriterleri daha kapsamlı hale getirilerek pnömatozis intestinalis ve intrahepatik portal venöz gaz varlığının da değerlendirildiği ek değerlendirme kriterleriyle NEK’in evrelendirmesini “Modifiye Bell Evrelemesi” ile ileri boyuta taşımışlardır (5).

2.2.1. Modifiye Bell Evrelemesi

Evre IA (Şüpheli NEK)

Sistemik Bulgular: Apne, letarji, ısı düzensizliği

GİS Bulguları: Distansiyon, kusma, dışkıda gizli kan

Radyolojik Bulgular: Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon

Evre IB (Şüpheli NEK)

Sistemik Bulgular: IA ile aynı bulgular

GİS Bulguları: IA ile aynı bulgular ek olarak dışkıda aşikâr kan

Radyolojik Bulgular: IA ile aynı bulgular

Evre IIA (Kesin NEK)-Hafif Hasta

Sistemik Bulgular: IA ile aynı bulgular

GİS Bulguları: Distansiyon, bağırsak seslerinin kaybolması, abdominal hassasiyet

Radyolojik Bulgular: İntestinal dilatasyon, pnömatozis intestinalis

Evre IIB (Kesin NEK)-Orta Hasta

Sistemik Bulgular: Apne, letarji, ısı düzensizliği, orta derecede metabolik asidoz, trombositopeni

GİS Bulguları: Distansiyon, bağırsak seslerinin kaybolması, abdominal hassasiyet, abdominal selülit, palpabl bağırsak ansları

Radyolojik Bulgular: İntestinal dilatasyon, pnömatozis intestinalis, portal vende gaz, asit.

Evre IIIA (İleri NEK)-Ciddi Hasta, Perforasyon Yok

Sistemik Bulgular: Ciddi apne, hipotansiyon, miks asidoz, koagülopati, nötropeni

GİS Bulguları: Distansiyon, bağırsak seslerinin kaybolması, abdominal hassasiyet, abdominal selülit veya sağ alt kadranda kitle, yaygın peritonit

Radyolojik Bulgular: İntestinal dilatasyon, pnömatozis intestinalis, portal vende gaz, belirgin asit

Evre IIIB (İleri NEK)-Ciddi Hasta, Perforasyon Var

Sistemik Bulgular: IIIA ile aynı bulgular

GİS Bulguları: IIIA ile aynı bulgular

Radyolojik Bulgular: İntestinal dilatasyon, pnömatozis intestinalis, portal vende gaz, belirgin asit, pnömoperitoneum

2.3 Etiyopatogenez

Etiyopatogenezi tam olarak açıklanamamış olsa da duyarlı hasta popülasyonunda multifaktöriyel etmenlerin NEK'e neden olduğu düşünülmektedir.

Gestasyonel yaş düştükçe NEK riski artar. Bağırsaktaki mukozal savunma sistemi, fiziksel, biyokimyasal ve immünolojik bariyer tarafından sağlanır. Bu savunma sistemindeki herhangi bir yetersizlik, intestinal ve immünolojik immatürite, bakterilerin mukozal bariyeri aşip daha derin dokulara ulaşmasına ve inflamasyona yol açar (6, 7).

İntestinal mikrobiyatadaki bozulmanın NEK ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. NEK'in enteral beslenme başlanmadan görülmesi çok nadirdir. AS ile beslenme intestinal mikrobiyomda olumlu etki gösterip NEK'ten koruyucu bir faktörken, formula ile beslenme olumsuz etki göstererek NEK gelişimine sebep olabilir. Çok sayıda bakteriyel veya viral patojen, NEK ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen hiçbir organizma doğrudan sorumlu etken olarak gösterilememiştir (8, 9).

Prematüre bebeklerde NEK gelişimi için başlıca risk faktörlerinden olan formula ile beslenmenin patolojik mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte yetersiz arjinin ve nitrik oksit (NO) sentezinin bağırsak mikrovasküler yapısında kan dolaşımını sınırlandırdığı ve mama ile beslenmeden sonra prematüre bağırsakta hipoksiye, mukozal hasara ve NEK'e yol açtığı saptanmıştır (10). Ayrıca formulaların daha hiperozmolar olması, anne sütündeki (AS) koruyucu mediyatörlerden yoksun olması yine formula ile NEK riskinin artmasında etkindir.

Bağırsak mikroflorası, konakçı için bakteriyel enfeksiyonlara karşı direnç açısından önemlidir. Diyet ve çevresel koşullar bu ekosistemi etkileyebilir. Anne sütüyle beslenen term bebeklerin bağırsak mikrobiyotasında bifidobakterilerin baskın olduğu, formülle beslenen bebeklerde ise potansiyel olarak patojen olan koliformların, enterokokların ve bakteroideslerin baskın olduğu görülmektedir. Prematürelerdeki bağırsak mikrobiyotasının gelişimi termlerden farklı olarak yavaştır ve bu yavaşlık virülan türlerin baskın elemanlar olmasına yol açabilir. Bakteriyel aşırı çoğalma, bakteriyel translokasyona yol açan ana faktörlerden biridir. Prematüre bebeklerde bağırsak mikrobiyotasındaki anormal kolonizasyon NEK gelişimine katkıda bulunabilir (11). Anne sütü ile beslenme en sağlıklı kolonizasyonu sağlaması açısından da çok önemlidir.

Bağırsak epitel hücreleri bakteri ve bunların ürünleri ile temas halindedir. Prematüre bebeklerde bakteriyel aşırı çoğalma varlığında mukus bariyerinin de yeterince olgun olmaması nedeniyle bakteri-epitel etkileşimi artmaktadır. Bakterilerin bileşenleri ile epitel hücreleri ve submukozal inflamatuvar hücreler üzerinde yer alan Toll benzeri reseptör etkileşime girer ve bu reseptör aktive edildikten sonra NF- κ B (I κ B) kinaz 11 inhibitörü dahil olmak üzere birçok sinyal iletim yolu aktive olur. Bu uyarım, daha birçok sitokin ve kemokinin artışında ve bağışıklıkta görev alan ve inflamasyondan sorumlu olan hücrelerin, özellikle de nötrofillerin artmasında etkilidir ve intestinal inflamasyona yol açarak NEK gelişiminde rol alır (12). Tümör nekroz faktörü-alfa, interlökin-1 β ve diğer inflamatuvar sitokinler lamina propriada yoğun bir inflamatuvar yanıtı yol açar. Ayrıca vazoaaktif maddeler, trombosit aktive edici faktör, endotelin-1 ve NO

salınarak inflamasyonu şiddetlendirir. Bağırsak inflamasyonu aynı zamanda kompleman ve koagülasyon sistemlerini de harekete geçirir. Bu sistemlerde lökositler ve trombositler endotele yapışarak ince bağırsağın mikrovasküler yapısında kan akışını engeller ve doku hasarına yol açar. Yapışık nötrofiller ve trombositlerin etkisiyle endotelden NO salınımı da bozularak vazorelaksasyon engellenir, nekroz oluşur (8). Sonuç olarak mukozal bariyer fonksiyonunun bozulması, bağırsak bakterilerinin transluminal göçüne izin verir. Bunun sonucu olarak mukozal inflamasyon, nekroz ve daha fazla bakteri geçişiyle seyreden kısır döngüye girilmiş olur ve bu durum da sepsis ve şok ile sonuçlanır.

Term bebeklerde görülen NEK'ten sorumlu olduğu düşünülen ve konjenital kalp hastalığı, polisitemi, kan değişimi yapılmış olma öyküsü olanlarda risk faktörü olarak gösterilen intestinal iskeminin prematüre bebeklerde NEK gelişimindeki rolü üzerine çalışmalar hâlâ devam etmektedir. İntestinal dolaşımdaki azalma sonucu hipoksiye yanıt olarak ortaya çıkan reperfüzyonun intestinal hasara yol açtığı düşünülmektedir (13-16). Ayrıca term yenidoğanlarda NEK için diğer risk faktörleri arasında annede diyabet, korioamniyonit, erken membran rüptürü (EMR) varlığı, asfiktik doğum, İUBG, gastroşizis, nöral tüp defektleri ve diğer konjenital anomaliler, umbilikal kateter, hipoglisemi, sepsis sayılabilir (17).

Tipik olarak NEK; terminal ileum, çekum ve sağ kolonu etkilemekle beraber bağırsakların herhangi başka bir bölgesinde de görülebilir. Etkilenen bağırsak segmenti distandü, kırılgan, ödemli ve gangrenöz bir hal alır ve tüm bunların sonucunda bağırsak perforasyonu gelişip peritonit ortaya çıkabilir. Mikroskopik incelemede etkilenen bağırsak segmentinde mukozal veya transmural koagülasyon

nekrozu, ülserasyon, bakteriyel kolonizasyon ve submukozal gaz kabarcıkları görülebilir. Akut olaydan kısa bir süre sonra granülasyon dokusu oluşumu fibrozis gibi onarıcı değişiklikler oluşmaya başlar (18). Şekil 1’de postmortem NEK görüntüsü verilmiştir.



Şekil 1. Postmortem NEK görüntüsü

Elsevier Health Content Management izni ile (18).

- A. Şiddetli bir NEK vakasında postmortem inceleme, tüm ince bağırsak duvarının ciddi derecede incelmesini ve şişmiş olduğunu göstermektedir (Bu durum genellikle perforasyonun yaklaştığını gösterir).
- B. İleumun konjesyona uğramış kısmında hemorajik infarktüs ve transmural nekroz mikroskopik olarak görülebilir. Submukozal gaz kabarcıkları oklarla belirtilen çeşitli bölgelerde görülmektedir.

2.4. Tarihçe

Nekrotizan enterokolit ile ilgili ilk bilimsel yayın 1828 yılında Paris Çocuk Hastanesi’nde çalışan Dr. Charles Billard tarafından bildirilen olgu raporudur. Bildirilen yenidoğanda önce yeşilimsi sonra kanlı ishal geliştiği, buna eşlik eden

karın distansiyonu, soğuk ekstremiteler, bradikardi ve ardından ölüm meydana geldiği görülmektedir (19).

2.5. Epidemiyoloji

Yenidoğan döneminin en sık görülen gastrointestinal acil durumlarından biri NEK'tir. Vakaların %90'ından fazlasını, GY 32 haftanın altında ve DA 1500 gramın altında olan çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebekler oluşturmaktadır (3). Türkiye'de 2016 ile 2017 yılları arasında çok merkezli olarak yürütülen ve 3. seviye YDYBÜ'lerine kabul edilen 32 hafta altında ve ÇDDA olan bebeklerin incelenmesi sonucu NEK sıklığı %9,1 olarak saptanmıştır (20). Küresel insidansı belirlemek için yapılan bir meta analizde ÇDDA ve preterm bebeklerle yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde NEK sıklığı %7 olarak bildirilmektedir (21). Ancak NEK'in gerçek insidansını belirlemek, eldeki verilerin tutarsızlığı nedeniyle mümkün olamamaktadır. Özellikle şüpheli NEK (Modifiye Bell Evre I) insidansının net olarak bilinmemesi bunda etkilidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, kanıtlanmış veya şiddetli NEK (Bell Evre II ve III) insidansının 1000 canlı doğumda yaklaşık 1 ila 3 olduğu tahmin edilmektedir. Vakaların %90'ından fazlası, GY<32 hafta olan ÇDDA bebeklerde meydana gelir ve NEK insidansı artan GY ve DA ile azalır (22, 23). Esas olarak prematüre bebeklerin problemi olsa da NEK vakalarının %10'u term bebeklerdir (24). Klasik NEK'in GY<26 hafta olan bebeklerde ortalama 23 gün, daha büyük prematüre bebeklerde ortalama 11 günde geliştiği bildirilmektedir. Term bebeklerde hastalığın başlangıç

zamanı ise ortalama 7-12 gündür (25). NEK, term bebeklerde daha çok kolon tutulumu yaparken preterm bebeklerde jejunum ve ileum tutulumu belirgindir (24).

Nekrotizan enterokolite bağlı mortalite oranları ÇDDA'lı bebeklerde %10-30 arasındayken aşırı düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda ve opere olanlarda %35-50'ye kadar ulaşmaktadır. NEK tanısı alan bebeklerde %20-40 oranında operasyon gerekmektedir (26).

2.6. Tanı

Nekrotizan enterokolit; letarji, apne, ısı düzensizlikleri, dolaşım ve perfüzyon bozukluğu gibi özgül olmayan bulguların yanı sıra şok, peritonit ve ölümle sonuçlanan hızlı ve ağır bulgular veren bir seyir de gösterebilir. GİS'e özgü en erken bulgular beslenme intoleransı, kusma ve abdominal distansiyondur; ancak rutin gastrik rezidü ölçümünün NEK riskini belirlemede etkisi gösterilememiştir (27). Nekrotizan enterokolitli bebeklerde kusma çoğunlukla safralıdır. Abdominal distansiyon da erken bulgulardan bir diğeridir ve rektal kanama eşlik edebilir. Abdominal hassasiyet, karın cildinde eritem, ele gelen kitle daha ileri gastrointestinal bulgulardır. Vakaların %20-30'unda NEK, bakteriyemi ile ilişkilidir ve bakteriyeminin klinik bulguları tabloya eşlik eder (28).

Nekrotizan enterokolit tanısı koymayı sağlayan kesin bir laboratuvar belirteci yoktur. Klinik bulguları ile NEK düşünülen olgularda destekleyici bulguların saptanması ve düzeltilmesi gereken bozuklukların gösterilmesi açısından kan tetkikleri yapılması gerekir. NEK'li bebeklerin laboratuvar

bulgularında çoğunlukla anemi, trombositopeni, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve vakaların %20'sinde pozitif kan kültürü saptanır (29-31).

Tam kan sayımı, NEK'ten şüphelenildiğinde yapılmaktadır. Bulgular her ne kadar özgül olmasa da mutlak nötrofil sayısının 1500'ün altında görüldüğü NEK'li olgularda prognoz kötüdür (32, 33). Trombositopeni de sık rastlanan bir bulgudur ve belirgin kanamaya yol açabilir. NEK'in başlangıç aşamalarında trombositopeni ile nekrotik bağırsak ansı ve hastalığın kötü gidişatı arasında korelasyon mevcuttur (30). Ciddi NEK'i olan ağır hastalarda trombositopeni ve kanama varlığında koagülasyon tetkikleri de yapılmalıdır; çünkü şiddetli vakalarda DİK de eşlik etmektedir. DİK; trombositopeni, parsiyel tromboplastin zamanı ve protrombin zamanında uzama, serum faktör V düzeyinde düşme ve fibrin yıkım ürünlerinde artış ile karakterizedir. DİK gelişen hastalarda çeşitli kan ürünleriyle yerine koyma tedavisi verilmesi gerekmektedir. Biyokimyasal tetkiklerden serum elektrolitleri, kan üre azotu, kreatinin ve pH ölçülmelidir. Elektrolit anormallikleri özgül olmamakla birlikte dirençli hiponatremi, artmış glukoz seviyesi ve metabolik asidoz varlığı bağırsaklar nekroza uğradığında ya da sepsiste görülmektedir (31). Ayrıca solunum sıkıntısı belirtileri eşlik ediyorsa arter kan gazı değerlendirilmelidir. Laktat seviyelerinin takibi metabolik asidozun takibinde ve hastalığın gidişatını belirlemede yol gösterici olabilmektedir. NEK ile sıklıkla bir arada görülebilen, görülmediği durumlarda da ayırıcı tanıda yer alan sepsis için kan kültürü alınması; hatta gerekli görülürse beyin omurilik sıvısı kültürü de alınması gerekir. Kültür sonucu, antibiyotik tedavisinde yol gösterici olur (34). Nadiren gerek duyulsa da şiddetli asiti olan bebeklerde veya peritonitten şüphelenildiğinde

kültür ve gram boyama için parasenteze ihtiyaç duyulabilir. Bu vakalarda periton sıvısında enterik organizmaların tanımlanması, bağırsak perforasyonundan kaynaklanan peritonit tanısını destekler ve uygun antibiyotik tedavisini belirlemeye yardımcı olur (35). Gaitada gizli kan (GGK), alfa 1 antitripsin ölçümü ve redüktan madde tayini gibi tetkikler NEK tanısı için özgül değildir (36). Örneğin bir çalışmada 1800 gramın altındaki bebeklerin %58'inde postnatal ilk 6 haftalık izlem süresince GGK pozitif bulunmuştur. NEK, GGK pozitif saptanan 54 yenidoğanın sadece ikisinde görülürken, GGK negatif olan 41 yenidoğanın da dördünde meydana gelmiştir. GGK varlığı ile NEK gelişimi arasında ilişkili bulunamamıştır (37).

Birtakım yeni çalışmalar bazı belirteçlerin NEK için potansiyel biyobelirteçler olabileceğini düşündürmektedir. Enterositlerde bulunan intestinal yağ asidi bağlayıcı protein (İYABP), yağ asitlerinin enterositler tarafından alımı ve taşınmasında görev alan küçük bir sitoplazmik proteindir. Enterositlerin apoptozu, İYABP'nin dolaşıma salınmasına yol açar. Plazma İYABP seviyeleri, bağırsak hasarı için çok özgül olmasına rağmen NEK için sadece orta duyarlılığa sahip gibi görünmektedir (38). NEK geliştirecek bebeklerin bağırsak mikrobiyotasındaki erken değişiklikler, NEK'in erken safhada tespitinde önemli rol oynayabilir (39, 40). Örneğin intestinal inflamatuvar hücrelerde bulunan kalprotektinin fekal tayini, NEK'in tanısında ve şiddetinin belirlenmesinde önemli olabilir; ancak şimdiye kadarki çalışmalar bu ilişkiyi kurmak için henüz yeterli değildir (41-43). Ayrıca mikroRNA'ların da NEK gibi gastrointestinal hasarla seyreden hastalıklarda bir

biyobelirteç olabileceği ve NEK'in sepsisten ayırımında faydalı olabileceği öne sürülmektedir (44).

NEK tanısı koymada abdominal görüntüleme kritik rol oynar. Örneğin abdominal görüntülemelerde pnömatosis intestinalis saptanması NEK için tanısaldır. Düz abdomen radyografisi tanı ve evrelemede temel tetkiklerden olup kolay ulaşılabilir olması nedeniyle sıklıkla tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ancak abdominal grafideki bulgular tanısız değilse doppler ultrasonografi (US) yapılabilir ve günümüzde doppler US'nin bu amaçla kullanımı giderek artmaktadır. Genellikle NEK tanısını doğrulamak ve hastalığın gidişatını izlemek için abdominal radyografi kullanılmaktadır ancak duyarlılık ve özgüllüğü düşük olduğundan tek başına tanı koyma ya da hastalığı ekarte etmede kullanılamaz (3, 45). Ayrıca, karın radyografisinde bulgular GY ile değişkenlik gösterebilmektedir. NEK'i olan 202 bebekten oluşan bir çalışmada pnömatozis intestinalis GY ≥ 37 hafta olan tüm bebeklerde saptanmıştır, ancak GY ≤ 26 hafta olan bebeklerin yalnızca %29'unda saptanmıştır. Portal venöz gaz saptanma oranı, GY ≤ 26 olanlarda %10 iken, GY ≥ 37 haftalık bebeklerde %47 olarak saptanmıştır (46). Bu nedenle GY ne kadar erkense abdominal radyografinin tanı koymada etkili olma olasılığı o kadar azalır ve bu hastalarda klinik şüphe, fizik muayene ve laboratuvar bulguları tanı için yardımcı olabilir.

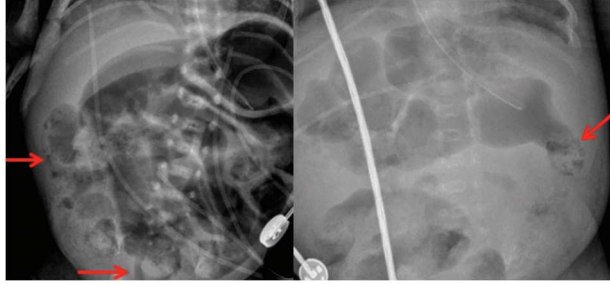
NEK için karakteristik radyografik bulgular aşağıda belirtilmiştir.

- İleus ile uyumlu ve tipik olarak NEK'in erken evrelerinde görülen, genişlemiş bağırsak ansları ve anormal gaz dağılımı görülmesi (bu bulgu septik ileus gibi diğer durumlarda da görülebilir).

- Nekrotizan enterokolit için aksi ispat edilene dek preterm bebeklerde pnömatozis intestinalis (ince bağırsak duvarında gaz kabarcıkları görülmesi) tanısai bir bulgudur ve Modifiye Bell evre II ve III olarak sınıflandırılan NEK'li hastaların çoğunda görülür. Hayatın daha ileri dönemlerinde tifilit, iskemik bağırsak hastalığı, inek sütü protein alerjisi (İSPA) ve besin proteiniyle tetiklenen enterokolit sendromu gibi durumlarda da görülebilmektedir (47).
- Pnömoeritonyum tipik olarak Modifiye Bell Evre IIIB NEK'li hastalarda bağırsak perforasyonu meydana geldiğinde ortaya çıkar. Önemli miktarda intraperitoneal hava, supin pozisyonda çekilen bir radyografide "futbol topu işareti"ne neden olabilir. (Bu işaret, serbest havanın falsiform ligamanla sınır oluşturarak radyolüsent oval kontur oluşturması sonucu meydana gelir.) Pnömoeritonyum özgül olmayan bir bulgudur ve spontan intestinal perforasyon (SİP) gibi diğer durumlarda da görülebilir.
- Nöbetçi bağırsak ansı NEK'te görülebilen diğer bir radyografik bulgu olup anterior-posterior ve lateral grafide sabit radyolüsen bağırsak ansıdır ve bağırsakta nekrozu düşündürür.
- Portal venöz gaz, portal sisteme giren bakteriyel gazın geçici bir işaretidir. Eskiden kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmekte ve cerrahi için endikasyon kabul edilmekteydi ancak yeni bilgiler ışığında bu durum geçerliliğini yitirmiştir (48).

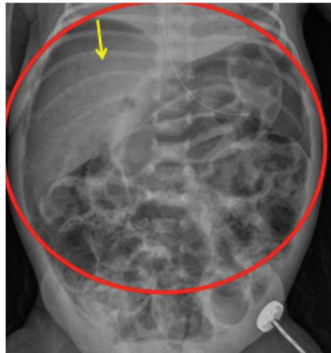
Karın radyografileri sırtüstü pozisyonda elde edilir. Pnömooperitoneumdan şüphelenilen daha ileri hastalığı olan bebeklerde, karında, özellikle karaciğeri kaplayan serbest havayı saptamak için sırtüstü lateral görünümde veya sol taraf aşağı gelecek şekilde lateral dekübit pozisyonunda radyografiler de çekilir (bkz. şekil 6-7). İlk değerlendirmeden sonra, hastalığın seyrini takip etmek için grafiler belirli aralıklarla tekrarlanabilir.

NEK'in radyolojik bulguları aşağıdaki şekillerde gösterilmiştir. Görseller Türk Neonatoloji Derneği (TND) NEK Rehberi'nden alınmıştır (49).



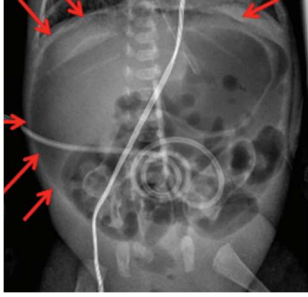
Şekil 2. Pnömotozis intestinalis

TND NEK Rehberi'nden alınmıştır.



Şekil 3. Karaciğerde portal venöz hava

TND NEK Rehberi'nden alınmıştır.



Şekil 4. Futbol topu belirtisi

TND NEK Rehberi'nden alınmıştır.



Şekil 5. Karaciğer üzerinde serbest hava

TND NEK Rehberi'nden alınmıştır.

Üstteki resimde perforasyonda karaciğer üzerinde toplanması beklenen havayı görmek için çekilen sol lateral dekubitis pozisyonu ve çekilen filmde karaciğer üzerinde kırmızı okla gösterilen serbest hava görünümü

Abdominal US'de NEK tanı ve tedavisinde giderek daha fazla kullanılan bir yardımcı tanısal araçtır. US, sıvı koleksiyonlarını tespit etmede radyografiden daha hassastır ve doppler US ile bağırsak duvarı kalınlığı, peristaltizm ve perfüzyonun gerçek zamanlı görüntülenmesine mümkündür (50, 51).

NEK’li bebeklerin abdominal US’inde aşağıdaki bulgular görülebılır:

- Bağırsak duvarında hava: Pnömatosis intestinaliste görülen bağırsak duvarındaki küçük hava kabarcıklarının US ile saptanması, radyografilerde yanlış teşhis edilebilecek dışkıdaki hava kabarcıklarından ayırırda kullanılabilir.
- Fokal sıvı koleksiyonları
- Bağırsak duvar kalınlığında artış: Bağırsak duvarı kalınlaşması ve artan kan akışı, artan iltihaplanma ile görülen ilk değışikliklerdir, incelen bağırsak duvarı bağırsakta nekroz veya yakında perforasyon gelişebileceğini gösterebilir (50, 52, 53).
- Nekrotizan enterokoliti teşhis etmek için renkli doppler US’de kullanılmaktadır ve bağırsak nekrozunu, bağırsak duvarı perfüzyonundaki değışiklikleri saptamada abdominal radyografiden daha duyarlıdır (54).
- Serbest hava, bağırsak duvarı kalınlaşması ve asit; bağırsak perforasyonunu gösterir.

Mevcut veriler, US’nin bu bulguların çoğı için yüksek özgülüğe ancak düşük duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir (55).

Nekrotizan enterokolitten şüpheleniliyorsa kontrastlı lavman önerilmez; çünkü bağırsak perforasyonuna neden olabilir.

2.7. Risk Belirlemede Kullanılabilecek Araçlar

İlk olarak 1985'te kapsamlı bir NEK risk skorlama sistemi geliştirilmiştir ancak daha sonra geçerliliği olmadığı gösterilmiştir (56). NEK için risk değerlendirmesi yapılabilecek, ortak bir dil sağlayacak araçlara ihtiyaç devam etmiştir. Bunun üzerine geliştirilmeye çalışılan araçlardan aşağıda bahsedilecektir.

2.7.1. GutCheck NEC

Arizona Üniversitesi'nden araştırmacı Sheila M. Gephart ve arkadaşları NEK için risk faktörlerini tanımlayıp, yatak başı kullanılabilir bir NEK riski belirleme aracı geliştirmek için GCN'yi oluşturmak istemişlerdir. Bu sayede NEK riskiyle ilgili iletişimi standartlaştırma ve erken tanıma hedeflenmiştir. GCN aracı oluşturulurken kullanılan risk faktörleri, yayınlanmış araştırmalarda tanımlanan risk faktörlerinin teori sentezi yöntemi kullanılarak derlenmesi ile elde edilmiştir. GutCheckNEC'in içerik geçerliliğini doğrulamak ve aynı zamanda, mevcut literatürde tanımlanan NEK risk faktörleri konusunda uzmanların fikir birliğinin ne ölçüde olduğunu belirlemek için bir çalışma yapılmıştır. GutCheckNEC'in içerik geçerliliği, e-Delphi yöntemiyle ve Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer 4 ülkede alanında tanınan uzmanlar aracılığıyla değerlendirilmiştir. Bu uzmanlar; son 10 yıl içinde NEK hakkında bir makale yayınlamış ve/veya halihazırda NEK açısından yüksek risk taşıyan yenidoğanlarla çalışan neonatologlar, pediatrik gastroenterologlar, pediatrik cerrahlar, NEK araştırmacıları, yenidoğan hemşireleri ve yenidoğan uzman hemşirelerini kapsıyordu. e-Delphi anketi ile, katılımcılardan her bir potansiyel risk faktörünün uygunluğunun dört puanlık bir ölçek kullanarak

derecelendirmeleri istenmiştir; ayrıca katılımcılara bir sonraki ankette dahil edilmesi gerektiğini düşündükleri başka risk faktörleri var mı diye sorulmuştur. Anket, aralıklı olarak yapılan 3 turda tamamlanmış ve sonuçta GCN'deki parametreler ve puanlar belirlenmiştir. Bu çalışma 2013 yılında J Obstet Gynecol Neonatal Nurs dergisinde yayımlanmıştır (57). Daha sonra-NEK risk indeksini test etmek için bir çalışma daha yapılmıştır. GutCheckNEC risk puanının, spesifik olmayan semptomları bir bağlama oturtmak ve erken tanıyı desteklemek için erken semptomlar hakkında net bir şekilde iletişim kurmak için mevcut haliyle klinisyenler tarafından kullanılabileceği görülmüştür ve araştırmacılar tarafından önerilmiştir (58). Aşağıda GCN değerlendirme ölçeği sunulmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. GutCheck NEC

GutCheck NEC (<1500 gram)				Puan
Gestasyonel Yaş 1. Trimester US'ye göre ancak takipsiz gebelikse Ballard ya da Dubowitz skorlamalarına göre	<28 hafta 9 puan	28-31 6/7 8 puan	≥32 0 puan	
İrk Hispanik (İspanyol köken) ya da siyahi ise 2 puan alır, her iki kökenden ise sadece 2 puan alır, diğerleri 0 puan alır	Siyahi 2 puan	Hispanik 2 puan	Diğer Irklar 0 puan	
Başka Yerde Doğum Bebek doğum sonrası herhangi bir zamanda hastanenize başka bir merkezden geldiyse 3 puan alır	Evet 3 puan	Hayır 0 puan		
YDYBÜ NEK Hızı (maksimum 23 puan) 1500 gram altında doğan bebekler için yıllık olarak hesaplanan bir değerdir. Eğer %2 nin altı ise 0 puan alır ünitenin nek hızı bilinmiyorsa 16 puan verin	%2-4,99 9 puan	%5-7,99 16 puan	%8-11,99 19 puan	>%12 23 puan
Yalnızca Anne Sütü ile Beslenme (maksimum 0 puan) Yaşamın 7. ve 14. Gününde anne sütü ile beslenme olarak tanımlanır. Volüm tanımlanmamıştır. Eğer hem 7. hem de 14. günde bir miktar anne sütü verildiyse total skordan 3 çıkarılır. Yaşamın 14. gününden önce buradan puan çıkarılamaz	Evet -3 puan	Hayır 0 puan		
Probiyotik (maksimum 0 puan) Herhangi bir probiyotik herhangi bir dozda ya da volümde verildiyse 5 puan çıkar	Evet -5 puan	Hayır 0 puan		
Yaşamın 3. gününden sonra kültür pozitif olarak kanıtlanmış enfeksiyon sayısı (maksimum 6 puan)	Bir 4 puan	İki 6 puan	Hiç 0 puan	
ES Transfüzyonu (maksimum 8 puan) Beslenme durumu ve verilen volümden bağımsız olarak ES aldıysa evet, almadıysa hayır	Evet 8 puan	Hayır 0 puan		
İnotropik İlaç Verilen Hipotansiyon Dopamin, dobutamin, milrinon dozdan ve süreden bağımsız olarak verildiyse evet deyin, bir kere evet ise öyle kalacaktır.	Evet 4 puan	Hayır 0 puan		
Metabolik Asidoz (maksimum 3 puan) Doğum sonrası ilk 12 saatten sonra asidozu olduysa evet deyin. Düşük pH, HCO ₃ <17, normal ya da normale yakın CO ₂ (pH <7,30) ya da laktat >6,1 mmol/L. Platelet düşüklüğü ve nonspesifik abdominal değişiklikleri olan infansta sonraki dönemde de metabolik asidoz NEC şiddeti ile ilişkili	Evet 3 puan	Hayır 0 puan		
Yaşamın ilk 72 saatinde skorlama yapılır. Sonra 12-24 saatte bir tekrarlanır. Eğer yeni risk faktörleri eklenirse 7, 14, 21 ve 28. günlerde tekrar puanla				
Düşük Risk	<20 puan	Orta Risk	20-32 puan	
Yüksek Risk	33-36 puan	Çok Yüksek Risk	>36 puan	
(Özellikle yaşamın ilk 72 saatinde)		Toplam skor 8-58 arasında değişir		

2.7.2. e-NEC

Bu alandaki önceki çalışmaların sınırlamaları göz önüne alındığında, e-NEC skorlamasının amacı, bebek beslenme intoleransını ve NEC riskini tahmin etmek için hemşireler tarafından uygulanan, kanıta dayalı, kullanımı basit bir yatak başı

aracı geliştirmektedir. e-NEC, GY, doğum ağırlığı (DA), beslenme şekli, bebeğe ait postnatal faktörler ve perinatal maternal faktörleri değerlendiren ve her bir parametreyi literatürdeki kanıt düzeyine göre puanlayan bir skrlama sistemidir. Kapsamlı, pratik bir hemşirelik bakım aracı ile beslenme intoleransına ve NEK'e katkıda bulunan faktörleri doğru bir şekilde belirtmek, daha erken önlem ve tedavi yoluyla bebeğin prognozunu önemli ölçüde iyileştirme potansiyeline sahiptir. Bu skrlama sisteminde esas amaç uygulanabilir, hemşireler tarafından benimsenebilen bir araç geliştirerek NEK için farkındalığı arttırmaktır (59). Tablo 2'de e-NEC ölçęęi sunulmuştur.

Tablo 2. e-NEC

eNEC Puan	Değişken Kategoriler ve Risk Faktörleri
Doğumda Gestasyonel Yaş	(Biri seçilecek)
1	32-36,6/7 hafta(preterm)
2	28-31,6/7 hafta (çok preterm)
3	<28 hafta (ileri derece preterm)
Doğum Ağırlığı	(Biri seçilecek)
0	≥2500 g
1	1500-2499 g (düşük doğum ağırlığı)
2	1000-1499 g (çok düşük doğum ağırlığı)
3	<1000 g (aşırı düşük doğum ağırlığı)
Beslenme	(Uygulananların hepsi seçilecek)
0	Annenin kendi sütü
1	Dönörden anne sütü
1	İnek+İnsan Sütü Takviyesi
3	İnek sütü bazlı formula
Bebekle İlişkili Postnatal Faktörler	(Uygulananların Hepsini Seçilecek)
1	ES transfüzyonu
1	Konjenital Kalp Hastalığı ya da PDA
2	Polisitemi (Htc>60)
2	Respiratuar Distres (>24 saat solunum desteği)
3	Doğumda Hipoksi/Asfiksi
3	Sepsis
3	≥5 gün antibiyotik kullanımı
3	IUGR ya da SGA olmak
Anne ile İlgili Perinatal Faktörler	
1	Hamilelikte sigara kullanımı
2	Abrupsiyo Plasenta
2	Klinik Koroamniyonit
2	Gebelikte Madde Kullanımı
2	Erken Membran Ruptürü
2	Uzamış Membran Ruptürü (≥18 saat)
3	Antenatal steroid verilmemiş ya da eksik verilmiş)
3	Bebegin intrauterin end diastolik akım yokluğu ya da ters akım

Skor 1-5: Düşük risk, Skor 6-8: Orta risk, Skor ≥8: Yüksek Risk

2.8. Ayırıcı Tanı

NEK ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken durumlar arasında enfeksiyöz enterit, spontan intestinal perforasyon, obstrüksiyona neden olan anatomik ve fonksiyonel durumlar (Hirshprung hastalığı, ileal atrezi, volvulus, mekonyum ileusu ve intussepsiyon gibi hastalıklar), sepsis, İSPA, besin proteini ilişkili enterokolit sendromu ve nadiren de olsa anal fissür ve apandisit yer almaktadır (60-68). NEK ile benzer şekilde abdominal distansiyon, gastrik retansiyon, safralı kusma, rektal kanama ve intestinal perforasyon ile seyredebilen bu hastalıklar ile NEK'in ayırımında abdominal grafide pnömotozis intestinalis görülmesi NEK lehine bir bulgu olarak kabul edilmekle birlikte özellikle İSPA'da da pnömatozis intestinalis görülme olasılığı tanıyı güçleştirir (69).

2.9. Tedavi ve İzlem

NEK'ten şüphelenilen her bebek için destekleyici tedaviye, ampirik antibiyotik tedavisine ve yakın takibe hemen başlanmalıdır. Bu hastalarda enteral beslenme kesilir, bağırsak istirahati sağlanır. Genellikle istirahat süresi 10-14 gün sürdürülür. Bebeğin klinik durumu düzelirse enteral beslenmeye aşamalı olarak geçiş yapılır. Aralıklı olarak nazogastrik sonda yardımıyla gastrik dekompresyon sağlanır bu sayede bağırsak dinlenmesine ve stresi azaltmaya yardımcı olunur. Bağırsak istirahati süresince total parenteral nütrisyonla beslenme sağlanır. Bağırsaktaki inflamasyon üçüncü boşluğa sıvı kaybına yol açacağından uygun sıvı

replasman tedavisi intravasküler volümü korumak için sağlanır. Gerek görülen durumlarda NEK'li bebeklere kardiyovasküler ve solunumsal destek sağlanır. Bazı bebeklerde hematolojik ve metabolik bozuklukların düzeltilmesi gerekebilir. NEK'li vakaların %20-30'unda bakteriyemi gelişmektedir ve NEK'li bebeklerin patolojik örneklerinde ya da periton sıvısında bakteri üremesi görülmektedir. İntramural gaz kabarcıkları bağırsaktaki patojenik bakterilerden kaynaklanmaktadır (29, 70).

Fizik muayene, vital bulgular, laboratuvar tetkikleri ve radyolojik görüntülemelerle hastalığın seyri izlenmeli, klinik iyileşme veya bozulma durumu değerlendirilmelidir. Uygulanan tedaviye yanıt verilmeyen vakalarda cerrahi müdahale düşünülmelidir. Cerrahi endikasyonuna sahip vakaları belirlemek için yeterince hassas ve özgün kriterler yoktur. Cerrahiye karar verilirken hasta multidisipliner yaklaşımla değerlendirilir. Canlı bağırsak dokusunu en üst düzeyde tutarken nekrotik bağırsağı rezeke etmek için, primer peritoneal drenaj, laparotomi yapılabilir. Şiddetli nekroza bağlı olarak abdominal görüntülemelerde pnömoperitoneum saptanması cerrahi müdahale için mutlak endikasyondur. Ayrıca perforasyon gelişmesi açısından yüksek risk altında olduğu düşünülen klinik kötüleşmenin progresif olarak devam ettiği ve mevcut medikal tedavilerle geriye dönüşün sağlanamayacağına karar verilen olgularda cerrahi endikasyonu multidisipliner yaklaşımla koyulabilir (71, 72).

2.10. Sağ Kalım

NEK tedavisi için uzun vadeli başarı oranı, masif rezeksiyon gerektiğinde GİS adaptasyonu için uzun hastanede yatış süresine rağmen iyidir. Medikal olarak tedavi edilen NEK'li çocuklar için hayatta kalma oranı %80'den fazla iken ameliyat gerektirenler için hayatta kalma oranı yaklaşık %50'dir. NEK için hayatta kalma oranı 1980'den beri istikrarlı bir şekilde artmıştır (73).

2.11. Komplikasyonlar

NEK'in akut komplikasyonları arasında sepsis, menenjit, peritonit, abse formasyonu, DİK, hipotansiyon, şok, solunum yetmezliği, hipoglisemi ve metabolik asidoz gibi multisistemik komplikasyonlar yer almaktadır

NEK'in geç GİS komplikasyonları arasında ise en sık striktür oluşumuna bağlı bağırsaklarda darlık ve kısa bağırsak sendromu görülmekte olup özellikle NEK nedeniyle cerrahi geçirmiş hastalarda daha sıktır. Nadir görülen diğer komplikasyonlar ise enterosel, enterokolik fistül ve intraabdominal abse olarak sıralanabilir (74).

2.12. Prognoz ve Uzun Dönem Sonuçlar

YDYBÜ hizmetlerindeki gelişmeler sayesinde NEK'in erken tanısı ve agresif tedavisi ile NEK'li bebeklerin prognozu iyileşmiştir. Buna rağmen

YDYBÜ'lerindeki mortalitelerin %10'undan NEK sorumludur (75, 76). Bir sistematik derlemede evre 2 ve 3 NEK'li bebeklerin mortalitesi %23,5 olarak saptanmıştır. Ameliyat olan bebeklerde bu oran %40'a çıkarken aşırı preterm bebeklerde (GY<28 hafta) risk artarak mortalite %51'e ulaşmaktadır (76). Hastada eşlik eden major konjenital anomaliler, kromozomal anomaliler ve sepsis mortaliteyi arttırmaktadır (77). NEK geçiren bebeklerin yaklaşık yarısı bu durumu sekelsiz atlattır ancak diğer yarısında gastrointestinal komplikasyonlar, büyüme geriliği, nörogelişimsel gerilik gibi durumlar söz konusudur (76, 78).

2.13. Önleme

NEK saptanan olguların çok büyük bir kısmı prematüre bebekler olduğundan, prematüre doğumların önlenmesi en önemli koruyucu faktörlerdendir. Ancak bunu sağlamak her zaman mümkün değildir. Antenatal steroid uygulamasının ve AS ile beslenmenin NEK'e karşı koruyucu olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur (79, 80). Ayrıca YDYBÜ standardize beslenme protokolü uygulanması, gereksiz uzun süreli antibiyotik kullanımından, gastrik asiditeyi azaltan ilaçlardan, hiperosmolar ajanlardan kaçınılması, ağır aneminin önlenmesi, oksijen satürasyonunun optimal aralıkta tutulması, polisitemi varsa tedavi edilmesi ve bazı merkezlerde uygulanan yöntemlerden olan probiyotik ve laktoferrin verilmesi gibi uygulamalar da koruyucu olduğu gösterilenler arasındadır ancak kanıt düzeyleri daha düşüktür (81-87).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Planı

Bu çalışmaya Ocak 2020 ile Aralık 2021 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi YDYBÜ'de yatmakta olan GY 32 hafta ve altındaki hastalar dahil edilmiştir. Hastaların GY'si, DA'sı, doğum şekli, cinsiyeti, doğum haftasına göre ağırlık sınıflamaları, EMR varlığı, koryoamniyonit varlığı, antenatal steroid alma durumu, doğumda resüsitasyon ihtiyacı, APGAR skoru, erken ve geç antibiyotik kullanımı, umbilikal arter-ven kateterizasyon uygulamaları ve süresi, PDA varlığı, İbuprofen kullanımı, ES transfüzyonu, hipotansiyon varlığı, inotrop ve steroid kullanım durumları, solunum desteği, sepsis durumu, beslenme türü, NEK gelişip gelişmediği, NEK evresi, tedavi çeşidi, beslenme durumu, GCN ve e-NEC skorları değerlendirilmiştir. Çalışma olguların rutin fizik muayenelerinden, hastanenin bilgi yönetim sisteminden ve tutulan dosya kayıtlarından elde edilen verilerle gerçekleştirilmiştir.

3.2. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25 paket programında yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; ortanca ve uç değerler, ordinal

ve kategorik değişkenler için ise frekans tabloları ile verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılmayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise yerine göre Ki-kare ya da Fisher Testi kullanılmıştır. Nekrotizan enterokolit bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla çok değişkenli analiz yapılmıştır. Tek değişkenli analizlerde p değeri 0,25'ten küçük olan parametreler modele dahil edilerek lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Aralarında yüksek korelasyon bulunan parametrelerden biri ise modelden çıkarılmıştır. Model uyumu Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirilmiştir. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.3. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22/02/2021 tarihinde 196 numaralı karar ile onay alınmıştır.

3.4. Çalışmanın Maliyeti

Çalışmanın maliyeti yoktur.

4. BULGULAR

Çalışmaya 2020-2021 yılları arasında GÜTF YDYBÜ’de yatan GY 32 hafta ve altında olan 60 bebek alınmıştır. Hastaların 32’si (%53,3) kız, 28’i (%46,7) erkek; 59’u (%98,3) GÜTF’de doğmuş, 1’i (%1,7) ise GÜTF dışı bir hastanede doğmuştur. Hastalar taburculuğa veya eksitus olana kadar izlenmiştir.

Hastaların 11’i (%18,3) 28 haftanın altında, 49’u (%81,7) $\geq$ 28-32 hafta arasında; doğum ağırlıklarına göre değerlendirildiğinde 12’si (%20) 1000 gramın altında, 33’ü (%55) $\geq$ 1000-1499 gram arasında, 15’i (%25) $\geq$ 1500-2499 gram arasında bulunmuştur.

Hastaların 59’u (%98,3) sezaryen (C/S), 1’i (%1,7) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile doğmuştur.

Hastaların 14’ünde (%23,3) Evre 2 ve üzeri NEK gelişmiş, 46’sında (%76,6) ise NEK izlenmemiştir. NEK gelişen olguların %57,1’i Bell evre 2A, %28,6’sı evre 2B, %14,3’ü evre 3B olarak saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. NEK’li olguların Bell evreleri

Bell Evre	NEK’li Olgu Sayısı
2A	8 (57,1)
2B	4 (28,6)
3B	2 (14,3)

Parantez içinde yüzde oranları belirtilmiştir.

Hastaların demografik özelliklerinde iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların NEK saptanma durumuna göre demografik özellikleri

Demografik Özellikler	NEK Gelişenler(n=14)	NEK Gelişmeyenler(n=46)	Tüm Hastalar (n=60)	p değeri
Cinsiyet				0,74 ^a
Kız	8 (57,1)	24 (52,2)	32 (53,3)	
Erkek	6 (42,9)	22 (47,8)	28 (46,7)	
GY				0,71 ^c
<28 hafta	3 (21,4)	8 (17,4)	11 (18,3)	
28-32 hafta	11 (78,6)	38 (82,6)	49 (81,7)	
Doğum				0,16 ^c
Ağırlığı				
<1500 gram	13 (92,9)	32 (69,6)	45 (75)	
≥1500 gram	1 (7,1)	14 (30,4)	15 (25)	
Doğum				>0,99 ^c
Şekli				
CS	14 (100)	45 (97,8)	59 (98,3)	
NSVY	0 (0)	1 (2,2)	1 (1,7)	
Doğum				>0,99 ^c
Yeri				
GÜTF	14 (100)	45 (97,8)	59 (98,3)	
GÜTF Dışı	0 (0)	1 (2,2)	1 (1,7)	

^aChi-square

^cFisher's Exact Test

Parantez içinde yüzde oranları belirtilmiştir

Doğum ağırlığı için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz yapıldığında DA <1500 gram olan bebeklerde NEK sıklığının daha fazla olduğu görülmektedir ancak vaka sayısındaki azlık nedeniyle istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Doğum ağırlığı için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz

Doğum ağırlığı (<1500→1500 ve üstü)	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (%95 GA)	p değeri	OR (%95 GA)	p değeri
	5,69 (0,68- 47,80)	0,11	3,66 (0,33-40,91)	0,29

OR: Odds ratio

GA: Güven aralığı

Antenatal özellikler değerlendirildiğinde NEK gelişen hastalarla gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların NEK durumuna göre antenatal özelliklerinin karşılaştırılması

Etyolojik Faktörler	NEK Gelişenler(n=14)	NEK Gelişmeyenler(n=46)	Tüm Hastalar (n=60)	p değeri
IUBG ya da SGA	5 (35,7)	8 (17,4)	13 (21,7)	0,16 ^c
Sigara Gebelikte	0 (0)	2 (4,3)	2 (3,3)	>0,99 ^c
Klinik Koryoamniyonit	1 (7,1)	10 (21,7)	11 (18,3)	0,43 ^c
Erken Membran Ruptürü	4 (28,6)	10 (21,7)	14 (23,3)	0,72 ^c
Uzamış Membran Ruptürü	2 (14,3)	7 (15,2)	9 (15)	>0,99 ^c
Antenatal Steroid				>0,99 ^c
Tam Doz	9 (64,3)	31 (67,4)	40 (66,7)	
Eksik/ Verilmemiş	5 (35,7)	15 (32,6)	20 (33,3)	
İntrauterin End Diastolik Akım Yokluğu ya da Ters Akım	1 (7,1)	3 (6,5)	4 (6,7)	>0,99 ^c

^cFisher's Exact Test

n: hasta sayısı

Parantez içinde yüzde oranları belirtilmiştir.

İntrauterin büyüme geriliği veya SGA için tek değişkenli ve çok değişkenli analizler incelendiğinde İUBG olan bebeklerde NEK sıklığının daha fazla olduğu görülmektedir ancak vaka sayısındaki azlık nedeniyle istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7. İUBG veya SGA için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz

İUBG veya SGA (var→yok)	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (%95 GA)	p değeri	OR (%95 GA)	p değeri
	2,64 (0,70-10,01)	0,15	2,66 (0,49-14,34)	0,26

OR: Odds ratio

GA: Güven aralığı

NEK gelişimine sebep olabilecek postnatal ilk 28 gündeki özellikler değerlendirildiğinde ES transfüzyonu NEK gelişenlerin %92,9'u, NEK gelişmeyenlerin %76,1'i; metabolik asidoz NEK gelişenlerin %28,6'sı, NEK gelişmeyenlerin %21,7'si; polisitemi NEK gelişenlerin hiçbirisi, NEK gelişmeyenlerin %8,7'si; erken ve/veya geç sepsis NEK gelişenlerin %92,9'u, NEK gelişmeyenlerin %87'sinde saptanmıştır ve gruplar arası fark izlenmemiştir (Tablo 8).

Tablo 8. NEK durumu ve postnatal risk faktörleri

Postnatal Risk	NEK	NEK	Tüm	p
Faktörleri	Gelişenler(n=14)	Gelişmeyenler(n=46)	Hastalar (n=60)	değeri
Eritrosit Süspansiyonu	13 (92,9)	35 (76,1)	48 (80)	0,26 ^c
Transfüzyonu				

Metabolik asidoz	4 (28,6)	10 (21,7)	14 (23,3)	0,72 ^c
Polisitemi	0 (0)	4 (8,7)	4 (6,7)	0,56 ^c
Sepsis*	13 (92,9)	40 (87)	53 (88,3)	>0,99 ^c

^cFisher's Exact Test

n: hasta sayısı

*Kültür ile kanıtlanmış sepsis

Parantez içinde yüzde oranları belirtilmiştir.

Şüpheli, klinik ve kanıtlanmış sepsis tanısı konulan tüm olgular değerlendirildiğinde erken ve geç neonatal sepsis gelişen hastalar aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. Tüm olgularda sırasıyla erken ve geç neonatal sepsisin görülme sıklığı %95 ve %43,3, NEK gelişen hastalarda %85,7 ve %50, NEK gelişmeyen hastalarda ise %97 ve %41,3 olarak bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 9. Erken ve geç sepsis görülme sıklığı

	NEK gelişen (n=14)	Diğer (n=46)	Tüm Hastalar (n=60)	p değeri
Erken sepsis*	12 (85,7)	45 (97,8)	57 (95)	0,13 ^c
Geç sepsis*	7 (50)	19 (41,3)	26 (43,3)	0,57 ^a

*n(%)

NEK gelişen ve gelişmeyen hastaların NEK öncesi umbilikal kateterizasyon yapılma oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Umbilikal kateterizasyon durumu

Umbilikal Kateterizasyon	NEK Gelişenler(n=14)	NEK Gelişmeyenler(n=46)	Tüm Hastalar (n=60)	p değeri
Umbilikal arter kateterizasyonu	13 (92,9)	38 (82,6)	51 (85)	0,67 ^c

Takılı kaldığı gün sayısı(ortalama±SS)	6,4±4	4,3±3,2	4,8±3,5	0,061 ^b
Umbilikal ven kateterizasyonu	14 (100)	42 (91,3)	56 (93,3)	0,56 ^c
Takılı kaldığı gün sayısı(ortalama±SS)	9,3±4	7,2±4,4	7,7±4,4	0,053 ^b

^bMann-Whitney U

^cFisher's Exact Test

Parantez içinde yüzde oranları belirtilmiştir.

Umbilikal ven kateterinin takılı kalma gün sayısı tek değişkenli ve çok değişkenli analizle incelendiğinde her 1 gün fazla takılı kalma süresinin NEK sıklığında artışla ilişkili olduğu görülmektedir ancak vaka sayısındaki azlık nedeniyle istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Umbilikal ven kateteri tek değişkenli ve çok değişkenli analiz

Umbilikal ven gün (1 birim)	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (%95 GA)	p değeri	OR (%95 GA)	p değeri
	1,11 (0,97-1,27)	0,13	1,12 (0,95-1,33)	0,19

OR: Odds ratio

GA: Güven aralığı

NEK gelişen ve gelişmeyen hastaların doğumda resüsitasyon uygulanma oranlarına bakıldığında NEK gelişenlerin %57,1'inde, NEK gelişmeyenlerin %50'sinde uygulanmış olup resüsitasyonda kullanılan yöntemler ve sıklık açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Doğumdaki resüsitasyon durumları

Doğumda Resüsitasyon Durumu	NEK Gelişenler(n=14)	NEK Gelişmeyenler(n=46)	Tüm Hastalar (n=60)	p değeri
-----------------------------	----------------------	-------------------------	---------------------	----------

Resüsitasyon	8 (57,1)	23 (50)	31 (51,7)	0,64 ^a
Yapılanlar				
PBV	8 (57,1)	24 (52,2)	32 (53,3)	0,74 ^a
Entübasyon	1 (7,1)	2 (4,3)	3 (5)	0,56 ^c
Kalp	1 (7,1)	3 (6,5)	4 (6,7)	>0,99 ^c
Masajı				
Adrenalin	0 (0)	2 (4,3)	2 (3,3)	>0,99 ^c

^aChi-square

^cFisher's Exact Test

Parantez içinde yüzde oranları belirtilmiştir.

APGAR 1. dakika skorlarının ortalaması NEK gelişen hastalarda $6,6 \pm 1,5$, NEK gelişmeyen hastalarda $6,7 \pm 1,3$; APGAR 5. dakika skorlarının ortalaması NEK gelişen hastalarda $8,3 \pm 0,6$, NEK gelişmeyen hastalarda $8,1 \pm 1,1$ olarak saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. APGAR Skorları

	NEK Gelişenler(n=14)	NEK Gelişmeyenler(n=46)	Tüm Hastalar (n=60)	p değeri
APGAR 1. dakika (ortalama±SS)	$6,6 \pm 1,5$	$6,7 \pm 1,3$	$6,7 \pm 1,3$	0,97 ^b
APGAR 5. dakika (ortalama±SS)	$8,3 \pm 0,6$	$8,1 \pm 1,1$	$8,1 \pm 1$	0,84 ^b

^bMann-Whitney U

SS: standart sapma

n: hasta sayısı

Patent duktus arteriozus NEK gelişenlerin %85,7'sinde, NEK gelişmeyenlerin %76,1'inde; ibuprofen kullanımı NEK gelişenlerin %64,3'ünde, NEK gelişmeyenlerin %47,8'inde; hipotansiyon NEK gelişenlerin %64,3'ünde, NEK gelişmeyenlerin %39,1'inde izlenmiştir. NEK gelişen hastalarla gelişmeyen hastalar arasında fark saptanmamıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Kardiyovasküler özellikler

Kardiyovasküler Özellikler	NEK Gelişenler(n=14)	NEK Gelişmeyenler(n=46)	Tüm Hastalar (n=60)	p değeri
PDA	12 (85,7)	35 (76,1)	47 (78,3)	0,71 ^c
İbuprofen Kullanımı	9 (64,3)	22 (47,8)	31 (51,7)	0,28 ^a
Hipotansiyon	9 (64,3)	18 (39,1)	27 (45)	0,098 ^a
Dopamin	8 (57,1)	13 (28,3)	21 (35)	0,061 ^c
Dobutamin	4 (28,6)	9 (19,6)	13 (21,7)	0,48 ^c
Sistemik Steroid	1 (7,1)	2 (4,3)	3 (5)	0,56 ^c

^aChi-square

^cFisher's Exact Test

Parantez içinde yüzde oranları belirtilmiştir.

Dopamin kullanımı tek değişkenli ve çok değişkenli analizle incelendiğinde dopamin kullanılanlarda NEK sıklığının daha fazla olduğu görülmektedir vaka sayısındaki azlık nedeniyle çok değişkenli analizde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Dopamin kullanımı tek değişkenli ve çok değişkenli analizi

NEK Gelişimi Risk Faktörleri	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (%95 GA)	p değeri	OR (%95 GA)	p değeri
Dopamin kullanımı (var→yok)	3,39 (0,98-11,67)	0,054	1,71 (0,29-10,13)	0,56

OR: Odds Ratio

GA: Güven aralığı

Non invaziv mekanik ventilasyon (NİMV), NEK gelişenlerin %78,6'sında, NEK gelişmeyenlerin %78,3'ünde; invaziv mekanik ventilasyon (İMV) NEK gelişenlerin %71,4'ünde, NEK gelişmeyenlerin %37'sinde kullanılmıştır. NEK gelişen hastalarda İMV sıklığı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,023) (Tablo 16).

Tablo 16. Solunum desteği türü

Solunum Desteği Türü	NEK Gelişenler(n=14)	NEK Gelişmeyenler(n=46)	Tüm Hastalar (n=60)	p değeri
NİMV*	11 (78,6)	36 (78,3)	47 (78,3)	>0,99 ^c
İnvaziv MV*	10 (71,4)	17 (37)	27 (45)	0,023^a

*n(%)

^aChi-square

^cFisher's Exact Test

İnvaziv mekanik ventilasyon kullanımı tek değişkenli ve çok değişkenli analizle incelendiğinde İMV kullanılanlarda NEK sıklığının daha fazla olduğu görülmektedir ve tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p=0,029) (Tablo 17).

Tablo 17. İMV kullanımı tek değişkenli ve çok değişkenli analizi

İMV (var→yok)	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (%95 GA)	p değeri	OR (%95 GA)	p değeri
	4,27 (1,16-15,73)	0,029	3,64 (0,58-23,07)	0,17

OR: Odds ratio

GA: Güven aralığı

İzlemleri boyunca AS ve AS güçlendiricisi alma oranı NEK gelişenlerde %7,1; NEK gelişmeyenlerde %37; yalnızca formula ile beslenme NEK gelişenlerin hiçbirinde görülmemiş olup NEK gelişmeyenlerde oran %4,2; AS ve formula karışık beslenme oranları NEK gelişenlerde %21,4; NEK gelişmeyenlerde %13,5 olarak saptanmıştır. NEK gelişmeyen hastalarda AS ve AS güçlendiricisi ile beslenme sıklığı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,045) (Tablo 18).

Tablo 18. Beslenme durumu

Beslenme Durumu	NEK Gelişenler(n=14)	NEK Gelişmeyenler(n=46)	Tüm Hastalar (n=60)	p değeri
Anne Sütü ve Anne Sütü Güçlendiricisi				
Anne Sütü ve Anne	1 (7,1)	17 (37)	18 (30)	0,045 ^c
Yalnız Formula	0 (0)	2 (4,2)	2 (3,3)	0,099 ^c
Anne Sütü ve Formula	3 (21,4)	20 (13,5)	23 (38,3)	0,14 ^a
Yalnızca Anne Sütü(Güçlendiricisiz)	10 (71,4)	7 (15,2)	17 (28,3)	<0,001 ^c

^aChi-square

^cFisher's Exact Test

Parantez içinde yüzde oranları belirtilmiştir.

Anne Sütü ve AS güçlendiricisi alımı tek değişkenli ve çok değişkenli analizle incelendiğinde AS ve AS güçlendiricisi alanlarda NEK sıklığının daha az

olduğu görülmektedir ve çok değişkenli analizde de istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p=0,026) (Tablo 19).

Tablo 19. AS ve AS güçlendiricisi alımı tek değişkenli ve çok değişkenli analizi

NEK Gelişimi Risk Faktörleri	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (%95 GA)	p değeri	OR (%95 GA)	p değeri
AS ve AS güçlendiricisi (var→yok)	0,13 (0,02-1,09)	0,060	0,07 (0,01-0,73)	0,026

OR: Odds ratio

GA: Güven aralığı

NEK gelişen hastaların o sıradaki takvim yaşlarının ortalaması 15,7±9 gün olup en düşük 5 en yüksek 37 gündür; NEK gelişen hastaların o sıradaki düzeltilmiş yaş ortalamaları 31,8±2,4 hafta olup en düşük 28 en yüksek 35 haftadır. NEK gelişen hastalar o sırada ortalama 167±20,6 cc/kg ile beslenmekte olup (enteral ve parenteral besleme dahil); beslenmeye başlandıktan NEK gelişene kadar geçen süre 14,4±9,6 gün olarak saptanmıştır (Tablo 20).

Tablo 20. NEK gelişen olgularda diğer veriler

	Ortalama±SS
NEK Olduğunda Takvim Yaşı (gün)	15,7±9
NEK Olduğunda Düzeltilmiş Yaşı (hafta)	31,8±2,4
NEK Sırasında Kaç cc/kg ile Besleniyordu	167±20,6
Beslenme Başlangıcı ile NEK Arası Süre (gün)	14,4±9,6

SS: Standart sapma

NEK gelişen olguların %71,4'ü medikal, %28,6'sı cerrahi olarak tedavi edilmiştir; NEK gelişenler içinde eksitus oranı %14,3 olarak saptanmıştır. Bu

çalışmada istatistiksel değerlendirmede yalnızca Evre 2 ve üzeri NEK gelişen hastaların verileri kullanılmıştır (Tablo 21).

Tablo 21. NEK tedavi cinsi ve eksitus

	NEK Gelişenler
Tedavi Cinsi	
Medikal*	10 (71,4)
Cerrahi*	4 (28,6)
NEK İlişkili Eksitus	2 (14,3)

*n(%)

Hastalar GCN ve eNEC skortlama sistemleri kullanılarak NEK geliştirme riskleri açısından değerlendirilmiştir.

GutCheckNEC'ten aldığı puan <20 ise düşük riskli, ≥20-32 ise orta riskli, ≥33-36 ise yüksek riskli ve >36 ise çok yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir. Bu puanlama hastaların postnatal 72. saati, 7. günü, 14. günü, 21. günü ve 28. günlerinde tekrarlanmıştır. Bu çalışmada, GCN skortlamasına ait hafif ve orta riskli kategorisinde puan alanlar NEK için “az riskli” grup, yüksek ve çok yüksek riskli kategorisinde puan alanlar ise NEK için “çok riskli” grup olarak birleştirilerek değerlendirilmiştir.

Nekrotizan enterokolit gelişen hastaların 72. saatte GCN skorlarının ortalaması 32,4±5,4, NEK gelişmeyen hastaların ortalaması ise 27,5±6,2 olarak saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,014) ancak her iki grupta skortlama sistemine göre aslında düşük grubuna girmiştir. Riski belirlemek için kullanılan testin kendi kategorilerinde ve (düşük, orta, yüksek, çok yüksek)

çalışmamızda ikiye indirgenmiş kategorilerde (düşük+orta ve yüksek+çok yüksek) iki grup arasındaki fark hasta sayıları açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Tablo 22).

Tablo 22. GCN 72. saat skorları

	NEK gelişen (n=14)	NEK Gelişmeyen(n=46)	Tüm Hastalar (n=60)	p değeri
GCN skor 72 saat				0,014^b
ortalama±SS	32,4±5,4	27,5±6,2	28,7±6,3	
ortanca (min-max)	34 (24-40)	27,5 (16-41)	28 (16-41)	
GCN skor 72 saat*				0,17 ^a
Düşük	0 (0)	4 (8,7)	4 (6,7)	
Orta	7 (50)	32 (69,6)	39 (65)	
Yüksek	4 (28,6)	5 (10,9)	9 (15)	
Çok yüksek	3 (21,4)	5 (10,9)	8 (13,3)	
GCN skor 72 saat*				0,087 ^c
Düşük + Orta	7 (50)	36 (78,3)	43 (71,7)	
Yüksek + Çok Yüksek	7 (50)	10 (21,7)	17 (28,3)	

*n (%)

^aChi-square NEK gelişen ve gelişmeyen hastalar

^bMann-Whitney U NEK gelişen ve gelişmeyen hastalar

^cFisher's Exact Test NEK gelişen ve gelişmeyen hastalar

Ancak tek değişkenli analiz yapıldığında GCN'de çok riskli olarak saptanan grupta NEK sıklığının az riskli gruba göre daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p=0,046) (Tablo 23).

Tablo 23. GCN'de çok riskli saptanma tek değişkenli ve çok değişkenli analiz

NEK Gelişimi Risk Faktörleri	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (%95 GA)	p değeri	OR (%95 GA)	p değeri
GCN 72 saat (Y+ÇY→D+O)	3,60 (1,02-12,70)	0,046	1,20 (0,29-13,91)	0,49

OD: Odds ratio
GA: Güven aralığı

Çalışmamızda GCN’de 72. saatte çok riskli kategoride olmak NEK için %50 sensitivite; %78,3 spesifite; %41,2 pozitif prediktif değer; %83,7 negatif prediktif değere sahip olup pozitif olabilirlik oranı 2,3; negatif olabilirlik oranı ise 0,6 olarak bulunmuştur (Tablo 24).

Tablo 24. GCN 72. saatteki testin geçerlilik ve güvenilirliği

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)	Pozitif Olabilirlik Oranı	Negatif Olabilirlik Oranı
GCN 72 saatte çok riskli kategori	50	78,3	41,2	83,7	2,3	0,6

Nekrotizan enterokolit gelişen hastaların 7. günde GCN skorlarının ortalaması $33,4 \pm 6,7$; NEK gelişmeyen hastaların ortalaması ise $29,6 \pm 7,8$ olarak saptanmıştır. Bu verilere göre NEK gelişen grup artık skoreleme sistemine göre yüksek/çok riskli gruba girmiştir, gelişmeyen grup düşük risk grubunda kalmıştır. Ancak GCN skorlarının ortalamasında, riski belirlemek için kullanılan kategorilerde (düşük, orta, yüksek, çok yüksek) ve iki gruba indirgenmiş kategorilerde (düşük+orta ve yüksek+çok yüksek) iki grup arasında hasta sayıları açısından istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 25).

Tablo 25. GCN 7. gün skorları

	NEK gelişen (n=14)	NEK Gelişmeyen (n=46)	Tüm Hastalar (n=60)	p değeri
GCN skor 7 gün				0,12 ^b
ortalama±SS	33,4±6,7	29,6±7,8	30,5±7,7	
ortanca (min-max)	34 (24-45)	28 (16-44)	28 (16-45)	
GCN skor 7 gün*				0,52 ^a
Düşük	0 (0)	4 (8,7)	4 (6,7)	
Orta	7 (50)	27 (58,7)	34 (56,7)	
Yüksek	2 (14,3)	4 (8,7)	6 (10)	
Çok yüksek	5 (35,7)	11 (23,9)	16 (26,7)	
GCN skor 7 gün*				0,24 ^a
Düşük + Orta (az riskli)	7 (50)	31 (67,4)	38 (63,3)	
Yüksek + Çok yüksek (çok riskli)	7 (50)	15 (32,6)	22 (36,7)	

*n (%)

^aChi-square

^bMann-Whitney U

Nekrotizan enterokolit gelişen hastaların 14. günde GCN skorlarının ortalaması 35,4±7,2; NEK gelişmeyen hastaların ortalaması ise 30,1±7,8 olarak saptanmıştır. Bu verilere göre NEK gelişen grup yine skorlama sistemine göre yüksek/çok riskli gruba girmiştir ancak NEK gelişmeyen grup düşük risk grubunda kalmıştır. NEK gelişen gruptaki hastaların daha yüksek ortalama skor aldığı görülmüş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p=0,032). Riski belirlemek için kullanılan kategorilerde (düşük, orta, yüksek, çok yüksek) ve iki gruba indirgenmiş kategorilerde (düşük+orta ve yüksek+çok yüksek) iki grup arasında hasta sayıları açısından istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 26).

Tablo 26. GCN 14. gün skorları

	NEK gelişen (n=14)	NEK Gelişmeyen (n=46)	Tüm Hastalar (n=60)	p değeri
GCN skor 14 gün				0,032^b
ortalama±SS	35,4±7,2	30,1±7,8	31,3±7,9	
ortanca (min-max)	36 (21-45)	29,5 (13-46)	31,5 (13-46)	
GCN skor 14 gün*				0,28 ^a
Düşük	0 (0)	3 (6,5)	3 (5)	
Orta	5 (35,7)	26 (56,5)	31 (51,7)	
Yüksek	3 (21,4)	7 (15,2)	10 (16,7)	
Çok yüksek	6 (42,9)	10 (21,7)	16 (26,7)	
GCN skor 14 gün*				0,071 ^a
Düşük + Orta	5 (35,7)	29 (63)	34 (56,7)	
Yüksek + Çok yüksek	9 (64,3)	17 (37)	26 (43,3)	

*n (%)

^aChi-square

^bMann-Whitney U

Nekrotizan enterokolit gelişen hastaların 21. günde GCN skorlarının ortalaması 36,3±7,3, NEK gelişmeyen hastaların ortalaması ise 31,4±7,7 olarak saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p=0,047). Bu verilere göre NEK gelişen grup skarlama sistemine göre yüksek/çok riskli gruba girmiştir, gelişmeyen grup yine düşük risk grubunda kalmıştır. Riski belirlemek için kullanılan kategorilerde (düşük, orta, yüksek, çok yüksek) ve iki gruba indirgenmiş kategorilerde (düşük+orta ve yüksek+çok yüksek) iki grup arasında hasta sayıları açısından istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 27).

Tablo 27. GCN 21. gün skorları

	NEK gelişen (n=14)	NEK Gelişmeyen (n=46)	Tüm Hastalar (n=60)	p değeri
GCN skor 21 gün				0,047^b
ortalama±SS	36,3±7,3	31,4±7,7	32,6±7,9	
ortanca (min-max)	37 (21-45)	32 (13-46)	33,5 (13-46)	
GCN skor 21 gün*				0,29 ^a
Düşük	0 (0)	3 (6,5)	3 (5)	
Orta	4 (28,6)	22 (47,8)	26 (43,3)	
Yüksek	3 (21,4)	9 (19,6)	12 (20)	
Çok yüksek	7 (50)	12 (26,1)	19 (31,7)	
GCN skor 21 gün*				0,091 ^a
Düşük + Orta	4 (28,6)	25 (54,3)	29 (48,3)	
Yüksek + Çok yüksek	10 (71,4)	21 (45,7)	31 (51,7)	

*n (%)

^aChi-square

^bMann-Whitney U

Nekrotizan enterokolit gelişen hastaların 28. günde GCN skorlarının ortalaması 36,3±7,3, NEK gelişmeyen hastaların ortalaması ise 31,7±8,1 olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa yaklaşmakla birlikte ulaşamamıştır. Bu verilere göre NEK gelişen grup skrolama sistemine göre yüksek/çok riskli gruba girmiştir, gelişmeyen grup yine düşük risk grubunda kalmıştır. GCN skorlarının ortalamasında, riski belirlemek için kullanılan kategorilerde (düşük, orta, yüksek, çok yüksek) ve iki gruba indirgenmiş kategorilerde (düşük+orta ve yüksek+çok yüksek) iki grup arasında hasta sayıları açısından istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 28).

Tablo 28. GCN 28. gün skorları

	NEK gelişen (n=14)	NEK Gelişmeyen (n=46)	Tüm Hastalar (n=60)	p değeri
GCN skor 28 gün				0,066 ^b
ortalama±SS	36,3±7,3	31,7±8,1	32,8±8,1	
ortanca (min-max)	37 (21-45)	32,5 (13-46)	34 (13-46)	
GCN skor 28 gün*				0,38 ^a
Düşük	0 (0)	4 (8,7)	4 (6,7)	
Orta	4 (28,6)	20 (43,5)	24 (40)	
Yüksek	3 (21,4)	8 (17,4)	11 (18,3)	
Çok yüksek	7 (50)	14 (30,4)	21 (35)	
GCN skor 28 gün*				0,12 ^a
Düşük + Orta	4 (28,6)	24 (52,2)	28 (46,7)	
Yüksek + Çok yüksek	10 (71,4)	22 (47,8)	32 (53,3)	

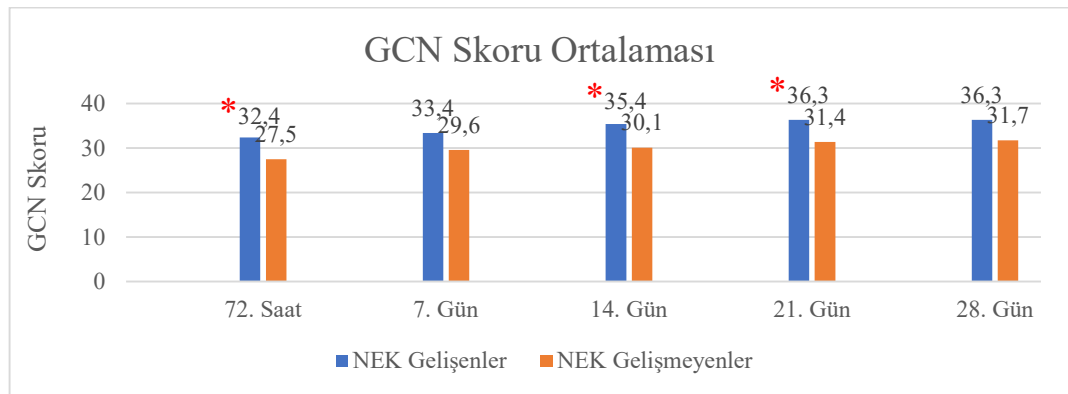
*n(%)

^aChi-square

^bMann-Whitney U

Aşağıdaki grafikte GCN skoru ortalamaları NEK gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında GCN'nin uygulandığı zamana göre gösterilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanan ortalama skorlar işaretlenmiştir (Grafik 1).

Grafik 1. GutCheck NEC skoru ortalamaları

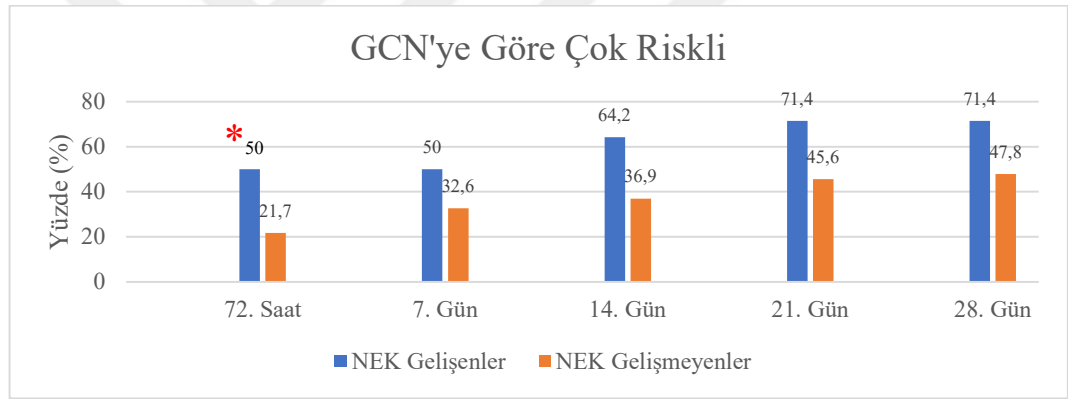


Not: Bu grafikte * işareti istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanan skorları göstermektedir.

(p değerleri 72. saatte: 0,014; 7.günde: 0,12; 14. günde: 0,032; 21. günde 0,047; 28.günde 0,066)

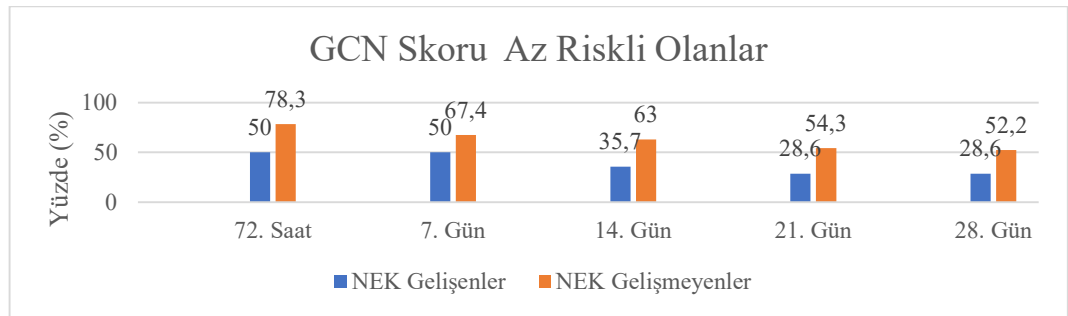
Tüm hastalar değerlendirildiğinde 72. saatte hastaların %28,3'ü (n=17); 7. günde 36,6'sı (n=22); 14. günde %43,3'ü (n=26), 21. günde %51,6'sı (n=31), 28. günde %53,3'ü (n=32) NEK için “çok riskli” saptanmıştır. Aşağıdaki tabloda izlemleri sırasında NEK gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında GCN'ye göre “çok riskli” ve “az riskli” saptanma yüzdelerinin karşılaştırılması verilmiştir (Grafik 2 ve Grafik 3).

Grafik 2. GutCheck NEC'e göre çok riskli saptanma yüzdeleri



* NEK gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında GCN'ye göre “çok riskli” saptanma yüzdelerinde 72. saatte uygulanan GCN skoru gruplar arasında farklı olup $p=0,046$ saptanmıştır.

Grafik 3. GutCheck NEC'e göre az riskli saptanma yüzdeleri



NEK gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında GCN'ye göre “az riskli” saptanma yüzdelerinde istatistiksel anlamlılık yoktur.

GutCheckNEC 72. saat değerlendirmesinde NEK gelişen gruptaki hastaların daha fazla oranda çok riskli olarak saptandığı görülmüş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Ancak 7, 14, 21 ve 28. günlerdeki skorlarda anlamlı fark saptanmamıştır. Az riskli olarak saptanma oranları açısından NEK gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda kullandığımız diğer skora sistemi olan e-NEC'in kendi risk derecelendirmesine göre hastaların bu araçtan aldığı skor ≤ 5 ise düşük risk, $\geq 6-7$ ise orta risk, ≥ 8 ve daha yüksek ise yüksek risk olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda hastaların hiçbirinde düşük risk saptanmamış olup NEK gelişen 14 hastanın tamamı (n=14, %100) yüksek riskli, NEK gelişmeyen 46 hastanın 45'i (%97,8) yüksek riskli olarak saptanmıştır. Sadece NEK gelişmeyen 1 hastada orta risk saptanmıştır. Çalışmamızda e-NEC'in düşük risk kategorisi "az riskli" grup, orta ve yüksek riskli kategorisi "çok riskli" grup olarak değerlendirilmiştir. İki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 29).

Tablo 29. Hastaların e-NEC'e göre değerlendirmeleri

	NEK gelişen (n=14)	NEK Gelişmeyen (n=46)	Tüm Hastalar (n=60)	p değeri
eNEC				0,62 ^b
ortalama $\pm$ SS	18,1 $\pm$ 4,3	18,7 $\pm$ 4,3	18,5 $\pm$ 4,3	
ortanca (min-max)	18,5 (9-26)	18,5 (7-29)	18,5 (7-29)	
eNEC kategori*				>0,99 ^c
Orta risk	0 (0)	1 (2,2)	1 (1,7)	
Yüksek risk	14 (100)	45 (97,8)	59 (98,3)	

*n (%)

^bMann-Whitney U

^cFisher's Exact Test

5. TARTIŞMA

NEK, prematüre yenidoğanlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle riskli yenidoğanların belirlenmesi erken tanı ve tedavi açısından çok önemli olup komplikasyonların azaltılmasında ve sağ kalımın artırılmasında önemli rol oynamaktadır. Biz de bu amaçla çalışmamızda GY 32 hafta ve altında olan prematüre bebeklerde NEK'i öngörmeyi sağlayabilecek faktörleri ve skorelama sistemlerini değerlendirdik. Elde ettiğimiz verilerin değerlendirmesi aşağıda sunulmuştur.

Çalışmamızda NEK gelişen olguların %57,1'i kız cinsiyette iken %42,9'u erkek cinsiyettedir. Her iki cinsiyet arasında NEK gelişimi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde 2021 yılında yayımlanan çok merkezli kohort çalışmasında da NEK gelişimi için cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadığı görülmektedir (88).

Çalışmamızda hastalar GY'lerine göre 28 haftanın altında olanlar ve ≥ 28 -32 hafta olanlar iki gruba ayrılmıştır ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızdaki vaka sayısının az olması bu sonuca yol açmış olabilir. Literatürde GY ne kadar küçükse NEK gelişim riskinin o kadar arttığı gösterilmiştir (89).

Doğum ağırlığına göre değerlendirme yapıldığında tüm hastalar arasında DA<1500 gram olanlar %75 oranla çoğunluğu oluşturmaktadır. NEK gelişen hastaların %92,9'unun <1500 gram olduğu saptanmış olup NEK gelişen hastalarda DA<1500 gram olma oranı yüksek saptansa da çalışmaya alınan tüm hastalara

bakıldığında da bu oran yüksek olduğundan DA<1500 gram ve ≥ 1500 gram olan iki grup arasında NEK gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak literatürde daha geniş vaka sayısı ile yapılmış çalışmalar DA ne kadar düşükse NEK gelişim riskinin o kadar yüksek olduğunu göstermektedir (90).

Hastalar doğum şekli açısından değerlendirildiğinde NEK olan tüm hastaların CS ile doğduğu görülmekte olup tüm hastaların da %98,3'ü C/S ile doğmuştur. CS ile NSVY ile doğum karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamış olup literatürde de doğum şekli ile NEK gelişimi arasındaki ilişki hakkında çelişkili bilgiler olup kesin bir görüş yoktur (91).

NEK gelişimine sebep olabilecek antenatal özelliklerden IUBG ya da SGA olmak NEK gelişen hastalar arasında %35,7, gelişmeyenlerde ise %17,4 oranında, tüm hastalarda ise %21,7 olup NEK gelişen hastalar için oranın daha yüksek olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlılık saptanamamış ancak IUBG ya da SGA olmak ile NEK arasında klinik olarak anlamlı bir ilişki olabileceği düşünülmüştür. Literatürde SGA veya IUBG olmanın NEK riskini arttıran bir faktör olduğu gösterilmiştir (92, 93).

Literatürde annenin gebelikte sigara içimi, klinik koryoamniyonit, EMR, uzamış membran rüptürü, antenatal steroidin eksik uygulanması ya da hiç uygulanmaması, intrauterin end diastolik akım yokluğu ya da ters akım NEK gelişimi için risk faktörü olarak belirtilmiştir(94-98) . Bu faktörler açısından değerlendirme yapıldığında çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü saptanamamıştır. Ancak NEK olanlarda daha yüksek oranda görülen

prenatal risk faktörleri değerlendirildiğinde EMR görülme oranı NEK olan bebeklerde %28,6; NEK olmayanlarda %21,7; antenatal steroidin eksik verilmesi ya da hiç verilmemesi NEK olanlarda %35, 7; NEK olmayanlarda %32,6; intrauterin end diastolik akım yokluğu ya da ters akım olması NEK olanlarda %7,1 NEK olmayanlarda %6,5 olarak saptanmıştır.

Literatürde ES transfüzyonu, metabolik asidoz, polisitemi, sepsis NEK için postnatal dönemdeki risk faktörleri olarak gösterilmiştir (98-100).

Çalışmamızda bu faktörler açısından istatistiksel fark saptanmamıştır ancak NEK olan hastalarda NEK olmayanlardan daha yüksek oranda saptanan risk faktörleri mevcuttur. Bunlardan ES transfüzyonu alanların oranı NEK olanlarda %92,9 iken NEK olmayanlarda %76,1; metabolik asidoz NEK olanlarda %28,6 iken NEK olmayanlarda %21,7; sepsis NEK olanlarda %92,9 iken NEK olmayanlarda %87 olarak bulunmuştur. Ayrıca geç sepsis NEK olanlarda %50 iken NEK olmayanlarda %41,3 oranında saptanmıştır. Bu veriler NEK grubundaki hastaların doğumdan itibaren daha ağır klinik seyir göstermesinden de kaynaklanmış olabilir.

Literatürde umbilikal kateterizasyon ile NEK gelişimi arasındaki ilişki hakkında tutarsız veriler mevcuttur(100). Çalışmamızda umbilikal kateterizasyon ile NEK sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Ancak NEK gelişen olgularda umbilikal arter ve ven kateterizasyonunun her ikisi de daha sık ve her ikisinin de takılı kalma süreleri daha uzun bulunmuştur.

Doğumda uygulanan resüsitasyon durumu ile NEK gelişimi arasında ilişki olabileceği literatürde de tartışılmaktadır. Sırasıyla rutin bakım, CPAP, PBV, endotrakeal entübasyon NEK için giderek artan risk oluşturmakta olup CPR ile

endotrakeal entübasyon benzer risk artışına yol açmaktadır (101). Çalışmamızda NEK gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında bu yönden istatistiksel fark saptanmamıştır.

APGAR 1. ve 5. dakika skorlarının düşüklüğünün NEK gelişimi için risk faktörü olduğu literatürde gösterilmiştir (102, 103). Çalışmamızda NEK gelişenlerde 1. dakika APGAR skoru ortalaması ile 5. dakika APGAR skoru ortalaması NEK gelişmeyen grupla karşılaştırıldığında istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Olgu sayısının azlığı bunda rol oynamış olabilir, ayrıca kliniğimize yatan bebeklerin tümünün yüksek riskli olması da arada fark olmamasını açıklayabilir.

Gebeliğin 29. haftasından önce doğan bebeklerin %65'inde PDA bulunabilir ve PDA tedavisi NEK gelişmeden önce yapılabilir. Gözlemsel çalışmalarda, PDA varlığının veya PDA tedavisi almış olmanın NEK gelişimi ile ilişkisi henüz kesin olarak gösterilememiştir (91). Çalışmamızda PDA sıklığı açısından NEK gelişenlerle gelişmeyenler arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Her iki grupta da hem PDA hem de PDA tedavisi oranları yüksektir.

Hipotansiyon da NEK için önemli bir risk faktörüdür (104, 105). Çalışmamızda NEK gelişen hastalarda gerek hipotansiyon görülme oranı gerekse inotrop (özellikle dopamin) kullanımı NEK gelişmeyenlere göre yüksek saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,098$). Bu durum yine olgularımızın ağırlıklı olarak yüksek riskli bebekler olmasına ve vaka sayısının azlığına bağlı olabilir.

Mekanik ventilatör desteği almak NEK gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür (102, 106, 107). Çalışmamızda NEK gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında NİMV kullanımının NEK gelişimi açısından istatistiksel bir anlamı saptanmamıştır ancak invaziv mekanik ventilasyon kullanımı tek değişkenli analizle incelendiğinde İMV kullanılanlarda NEK sıklığının daha fazla olduğu görülmektedir ($p=0,029$). Gelişen bilgi ve teknoloji sayesinde İMV'den uzaklaşarak noninvaziv yöntemlerin daha sık kullanılır olması NEK gelişiminden koruyucu bir faktör olarak öne çıkmaktadır. Yine de bu durum hastaların klinik olarak daha ağır olmasından da kaynaklanıyor olabilir.

Beslenme türü ile NEK arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar AS'nin NEK'ten koruyucu bir faktör olduğunu göstermektedir (108-110). Anne sütü alanlar ile almayanlar karşılaştırıldığında NEK olanlarda AS ile beslenme %7 olup NEK gelişmeyenlerde %52,2 olarak saptanmıştır ve sonuçlar literatürle uyumlu olarak anlamlı bulunmuştur ve NEK gelişenlerde daha düşük oranda AS alımı vardır ($p=0,045$). Ayrıca NEK gelişimi ile ilişkili olabilecek risk faktörleri çok değişkenli analizle değerlendirildiğinde ise AS almamış olmak NEK gelişimi riski için istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,026$). Bu sonuç prematüritenin getirdiği dezavantajların olumsuz sonuçlarından biri olan NEK sıklığını azaltmada AS ile beslenmenin avantaj sağladığını desteklemektedir.

Nekrotizan enterokolit gelişen hastaların 72. saatte GCN skorlarının ortalamaları, NEK gelişmeyenelerin ortalamalarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,014$). 72. saatte yapılan bu skorlamada GY, ırk, başka yerde doğum olup olmaması, YDYBÜ'nün NEK hızı, probiyotik kullanımı,

ES transfüzyonu, inotrop kullanımı ve metabolik asidoz durumu değerlendirilmekte olup AS ile beslenme durumu ve kültür pozitif enfeksiyon durumu 72. saatteki skorlamada yer almamaktadır. GutCheck NEC 72. saatte çok riskli olarak saptanmış olmak da NEK gelişimini öngörmek için anlamlıdır ($p=0,046$). Bu durum hastanın perinatal risklerinin NEK gelişiminde önemli rol oynadığını ve erken yenidoğan dönemine denk gelen bu dönemdeki özelliklerin NEK gelişimi için belirleyici olabileceğini göstermektedir.

7. günde GCN skoru ortalaması NEK gelişen grupta daha yüksektir ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. 7. günde 72. saatten farklı olarak değerlendirmeye eklenen iki parametre; beslenme durumu ve kültür pozitif saptanmış enfeksiyon durumudur.

14. günde ve 21. günde GCN skorlarının ortalamaları değerlendirildiğinde NEK saptanan olguların daha yüksek ortalama skora sahip olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Çok riskli grup ve az riskli grup arasında NEK gelişimi için istatistiksel anlamlılık saptanmasa da çok riskli saptanma yüzdeleri NEK gelişenlerde daha yüksektir. 28. günde ise NEK saptananlarda yine ortalama GCN skoru daha yüksektir ama iki grup arası fark anlamlı değildir. NEK olan olguların tanı anında TY'leri ortalama 15,7 gündür. Bu nedenle ilk 3 değerlendirme periyodu NEK'i öngörmeye daha yüksek öneme sahiptir. 72. saatte çok riskli saptananlarda anlamlı istatistiksel fark saptanması bu nedenle değerlidir. Anlamlı bulunan p değerleri 72. saatte: 0,014; 14. günde: 0,032; ve 21. günde 0,047 olup 72. saat ve 14. gün skorlarının yüksek olmasının NEK'in

en çok görüldüğü ortalama zaman olan postnatal 15,7. günden önce olması erken önlem alınması için yol gösterici olabilir.

Ayrıca 72. saatteki ortalama skor karşılaştırmasında p değerinin 14. gündeki p değerine göre daha düşük bulunmuş olması prenatal, natal özelliklerin ve hayatın ilk 3 günü boyunca bebeğin izleminde gelişen olayların klinik önemini ve belirleyiciliğini gösteriyor olabilir. Ancak NEK için %50 sensitivite %78,3 spesifitesi olan bu test tarama amaçlı yaygın kullanıma uygun görünmemektedir. Hasta sayısının azlığı bu sonuca yol açmış olabilir ve daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Diğer bir skorlama sistemi olan e-NEC ile ilgili elde ettiğimiz sonuçlar değerlendirildiğinde bu testin ne ortalama puan karşılaştırmasında ne de risk belirlemede anlamlı sonuç vermediği, 32 hafta altında doğan neredeyse tüm bebeklerde yüksek risk ile sonuçlandığı, NEK gelişen ve gelişmeyen grup arasında ortalama skor arasında fark olmadığı görülmektedir. Sonuç olarak ayırım sağlamadığı ve risk gruplarını belirlemede kullanışlı olmadığı anlaşılmaktadır. Ancak bu testin geliştirilme amaçlarından en önemlisi hemşirelik bakımı sırasında riskli bebeklerin saptanması olduğundan ve GY <32 hafta olmanın kendisi önemli bir risk faktörü olduğundan daha iyi takip sağlamak adına klinik pratiğe entegre edilebilir.

İstatistiksel olarak anlamlılık saptanamamış ancak klinik önemi olduğu düşünülen diğer sonuçlara bakıldığında NEK sıklığının DA <1500 gram olanlarda 5,69; IUGR veya SGA olanlarda 2,64; dopamin kullanılanlarda 3,39 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca umbilikal ven kateterinin takılı kaldığı her 1 gün için

riskin 1,11 kat arttığı görülmüştür. Bu bulgulara istatistiksel anlamlılık saptanamamasının vaka sayısının yetersizliğinden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda ülkemizde ilk defa GCN ve e-NEC skorlama sistemlerinin NEK gelişimi riskini belirlemede öngörü değerini belirlemek amaçlanmıştır. Amaçlandığı gibi GCN ve e-NEC skorlama sistemlerinin NEK gelişimi riskini belirlemede öngörü değeri ortaya konmuştur ve çeşitli risk faktörlerinin de etkisi gösterilmiştir.

GutCheck NEC skorlama sisteminin 72. saatte yüksek ve çok yüksek riskli olarak değerlendirdiği olgular birlikte (çok riskli grup olarak) ele alındığında NEK'i öngörmeye başarılı olduğu saptanmıştır. GCN 72. saatte çok riskli olarak saptanan hastalarda NEK sıklığı daha fazladır bu nedenle bu skorlama NEK'i öngörmek için kullanılabilir. Çok riskli saptanan hastalar daha yakından izlenmelidir. Çalışmamızda 7. gün, 14.gün, 21. gün ve 28. günde GCN'ye göre risk saptaması yapmanın NEK için öngörü değeri olmadığı gösterilmiştir. Ancak ortalama skor ne kadar yüksekse NEK gelişme sıklığının o kadar fazla olduğu değerlendirmenin yapıldığı her zaman dilimi için gösterilmiştir.

Diğer skorlama sistemi olan e-NEC'in ise tanı ve tedaviyi yönlendirmekten çok riskli gruplara dikkati çekme açısından başarılı olduğu ancak spesifik olarak NEK gelişimi için öngördürücü rolü olmadığı saptanmıştır.

Ayrıca DA, AS ile beslenme, İUBG ve SGA olma durumu, dopamin kullanımı ve İMV'nin NEK gelişmesinde literatürle uyumlu olarak önemli faktörler olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda hasta sayısının azlığı en önemli kısıtlılığı oluşturmaktadır. NEK gelişimini öngörmek amacıyla oluşturulan skorlamaların ve çeşitli risk

faktörlerinin etkisinin değeriendirilmesi için daha fazla hasta sayısıyla yapılacak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Gephart SM, Wetzel C, Krisman B. Prevention and early recognition of necrotizing enterocolitis: a tale of 2 tools--eNEC and GutCheckNEC. *Adv Neonatal Care*. 2014;14(3):201-10; quiz 11-2.
2. Naberhuis J, Wetzel C, Tappenden KA. A Novel Neonatal Feeding Intolerance and Necrotizing Enterocolitis Risk-Scoring Tool Is Easy to Use and Valued by Nursing Staff. *Adv Neonatal Care*. 2016;16(3):239-44.
3. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):255-64.
4. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of surgery*. 1978;187(1):1.
5. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatric clinics of North America*. 1986;33(1):179-201.
6. Hodzic Z, Bolock AM, Good M. The Role of Mucosal Immunity in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Front Pediatr*. 2017;5:40.
7. Udall JN, Jr. Gastrointestinal host defense and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1990;117(1 Pt 2):S33-43.
8. Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR, Camerini V. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC). *Pediatr Res*. 2008;63(2):117-23.
9. Neu J, Pammi M. Pathogenesis of NEC: Impact of an altered intestinal microbiome. *Semin Perinatol*. 2017;41(1):29-35.
10. Chen Y, Koike Y, Chi L, Ahmed A, Miyake H, Li B, et al. Formula feeding and immature gut microcirculation promote intestinal

hypoxia, leading to necrotizing enterocolitis. *Disease Models & Mechanisms*. 2019;12(12).

11. Dai D, Walker WA. Role of bacterial colonization in neonatal necrotizing enterocolitis and its prevention. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1998;39(6):357-65.
12. De Plaen IG. Inflammatory signaling in necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2013;40(1):109-24.
13. Kamoji VM, Dorling JS, Manktelow B, Draper ES, Field DJ. Antenatal umbilical Doppler abnormalities: an independent risk factor for early onset neonatal necrotizing enterocolitis in premature infants. *Acta Paediatr*. 2008;97(3):327-31.
14. Nowicki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when, and how. *Semin Pediatr Surg*. 2005;14(3):152-8.
15. Chen Y, Chang KT, Lian DW, Lu H, Roy S, Laksmi NK, et al. The role of ischemia in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2016;51(8):1255-61.
16. Nowicki P. Intestinal ischemia and necrotizing enterocolitis. *The Journal of pediatrics*. 1990;117(1):S14-S9.
17. Neu J, Mihatsch W. Recent developments in necrotizing enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(1 Suppl):30s-5s.
18. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Aster JC. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, Tenth Edition, International Edition Tenth ed. Turner JR, editor. Canada: Jeremy Bowes 2020. 461-2 p.
19. Billard C. De la membrane muqueuse gastro-intestinale, dans l'état sain et dans l'état inflammatoire, ou, Recherches d'anatomie pathologique sur les divers aspects sains et morbides que peuvent présenter l'estomac et les intestins 1825.
20. Koc E, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T, et al. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in

Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. PLoS One. 2019;14(12):e0226679.

21. Alsaied A, Islam N, Thalib L. Global incidence of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. BMC pediatrics. 2020;20(1):1-15.
22. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. Jama. 2015;314(10):1039-51.
23. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. Paediatr Perinat Epidemiol. 2006;20(6):498-506.
24. Maayan-Metzger A, Itzhak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing Enterocolitis in Full-Term Infants: Case-Control Study and Review of the Literature. Journal of Perinatology. 2004;24(8):494-9.
25. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Pediatrics. 2012;129(2):e298-304.
26. Balık RŞ, Konak M. Transfüzyon İlişkili Nekrotizan Enterokolit: Transfüzyon İlişkili Nekrotizan Enterokolit. Chronicles of Precision Medical Researchers. 2020;1(1):20-5.
27. Parker LA, Weaver M, Murgas Torrazza RJ, Shuster J, Li N, Krueger C, et al. Effect of Gastric Residual Evaluation on Enteral Intake in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2019;173(6):534-43.
28. Teresa C, Antonella D, de Ville de Goyet J. New Nutritional and Therapeutical Strategies of NEC. Curr Pediatr Rev. 2019;15(2):92-105.
29. Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. N Engl J Med. 1984;310(17):1093-103.

30. Kenton AB, O'Donovan D, Cass DL, Helmrath MA, Smith EO, Fernandes CJ, et al. Severe thrombocytopenia predicts outcome in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2005;25(1):14-20.
31. Hällström M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O. Laboratory parameters predictive of developing necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *J Pediatr Surg*. 2006;41(4):792-8.
32. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am*. 1996;43(2):409-32.
33. Christensen RD, Yoder BA, Baer VL, Snow GL, Butler A. Early-Onset Neutropenia in Small-for-Gestational-Age Infants. *Pediatrics*. 2015;136(5):e1259-67.
34. Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. Concurrent bloodstream infections in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2014;164(1):61-6.
35. Kosloske AM, Goldthorn JF. Paracentesis as an aid to the diagnosis of intestinal gangrene: experience in 50 infants and children. *Arch Surg*. 1982;117(5):571-5.
36. Pinheiro JM, Clark DA, Benjamin KG. A critical analysis of the routine testing of newborn stools for occult blood and reducing substances. *Adv Neonatal Care*. 2003;3(3):133-8.
37. Abramo TJ, Evans JS, Kokomoor FW, Katak AD. Occult blood in stools and necrotizing enterocolitis. Is there a relationship? *Am J Dis Child*. 1988;142(4):451-2.
38. Yang G, Wang Y, Jiang X. Diagnostic Value of Intestinal Fatty-Acid-Binding Protein in Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian J Pediatr*. 2016;83(12-13):1410-9.

39. Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome*. 2017;5(1):31.
40. Itani T, Ayoub Moubareck C, Melki I, Rousseau C, Mangin I, Butel MJ, et al. Preterm infants with necrotising enterocolitis demonstrate an unbalanced gut microbiota. *Acta Paediatr*. 2018;107(1):40-7.
41. Zhang M, Zhang X, Zhang J. Diagnostic Value of Fecal Calprotectin in Preterm Infants with Necrotizing Enterocolitis. *Clin Lab*. 2016;62(5):863-9.
42. Aydemir O, Aydemir C, Sarikabadayi YU, Emre Canpolat F, Erdeve O, Biyikli Z, et al. Fecal calprotectin levels are increased in infants with necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(11):2237-41.
43. Nakayuenyongsuk W, Christofferson M, Stevenson DK, Sylvester K, Lee HC, Park KT. Point-of-Care Fecal Calprotectin Monitoring in Preterm Infants at Risk for Necrotizing Enterocolitis. *J Pediatr*. 2018;196:98-103.e1.
44. Ng PC, Chan KYY, Yuen TP, Sit T, Lam HS, Leung KT, et al. Plasma miR-1290 Is a Novel and Specific Biomarker for Early Diagnosis of Necrotizing Enterocolitis-Biomarker Discovery with Prospective Cohort Evaluation. *J Pediatr*. 2019;205:83-90.e10.
45. Epelman M, Daneman A, Navarro OM, Morag I, Moore AM, Kim JH, et al. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2007;27(2):285-305.
46. Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ, 3rd, Wludyka PS, Marvin WJ, Bradshaw JA, et al. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2006;26(6):342-7.

47. Kliegman RM, Hack M, Jones P, Fanaroff AA. Epidemiologic study of necrotizing enterocolitis among low-birth-weight infants. Absence of identifiable risk factors. *J Pediatr*. 1982;100(3):440-4.
48. Sharma R, Tepas JJ, 3rd, Hudak ML, Wludyka PS, Mollitt DL, Garrison RD, et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2005;40(2):371-6.
49. Prof. Dr. Ebru Ergenekon PDCT, Prof. Dr. Hilal Özkan. Türk Neonatoloji Derneği Nekrotizan Enterokolit Tanı, Tedavi ve Korunma Rehberi. 2021.
50. Silva CT, Daneman A, Navarro OM, Moore AM, Moineddin R, Gerstle JT, et al. Correlation of sonographic findings and outcome in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol*. 2007;37(3):274-82.
51. Robinson JR, Rellinger EJ, Hatch LD, Weitkamp JH, Speck KE, Danko M, et al. Surgical necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol*. 2017;41(1):70-9.
52. Muchantef K, Epelman M, Darge K, Kirpalani H, Laje P, Anupindi SA. Sonographic and radiographic imaging features of the neonate with necrotizing enterocolitis: correlating findings with outcomes. *Pediatr Radiol*. 2013;43(11):1444-52.
53. Garbi-Goutel A, Brévaut-Malaty V, Panuel M, Michel F, Merrot T, Gire C. Prognostic value of abdominal sonography in necrotizing enterocolitis of premature infants born before 33 weeks gestational age. *J Pediatr Surg*. 2014;49(4):508-13.
54. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, Babyn PS, Manson DE, Mohanta A, et al. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color doppler US. *Radiology*. 2005;235(2):587-94.
55. Cuna AC, Lee JC, Robinson AL, Allen NH, Foley JE, Chan SS. Bowel Ultrasound for the Diagnosis of Necrotizing Enterocolitis: A Meta-analysis. *Ultrasound Q*. 2018;34(3):113-8.
56. Mckeown RE, Marsh TD, Garrison CZ, Addy CL, Amarnath UM, Thompson SJ, et al. The prognostic value of a risk score for

necrotising enterocolitis. Paediatric and perinatal epidemiology. 1994;8 2:156-65.

57. Gephart SM, Effken JA, McGrath JM, Reed PG. Expert consensus building using e-Delphi for necrotizing enterocolitis risk assessment. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2013;42(3):332-47.
58. Gephart SM, Spitzer AR, Effken JA, Dodd E, Halpern M, McGrath JM. Discrimination of GutCheck(NEC): a clinical risk index for necrotizing enterocolitis. J Perinatol. 2014;34(6):468-75.
59. Naberhuis J, Wetzel C, Tappenden KA, Dowling D. A Novel Neonatal Feeding Intolerance and Necrotizing Enterocolitis Risk–Scoring Tool Is Easy to Use and Valued by Nursing Staff. Advances in Neonatal Care. 2016;16(3):239-44.
60. Tzialla C, Civardi E, Borghesi A, Sarasini A, Baldanti F, Stronati M. Emerging viral infections in neonatal intensive care unit. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011;24 Suppl 1:156-8.
61. Attridge JT, Herman AC, Gurka MJ, Griffin MP, McGahren ED, Gordon PV. Discharge outcomes of extremely low birth weight infants with spontaneous intestinal perforations. J Perinatol. 2006;26(1):49-54.
62. Meyer CL, Payne NR, Roback SA. Spontaneous, isolated intestinal perforations in neonates with birth weight less than 1,000 g not associated with necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg. 1991;26(6):714-7.
63. Pumberger W, Mayr M, Kohlhauser C, Weninger M. Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. J Am Coll Surg. 2002;195(6):796-803.
64. Yarkin Y, Maas C, Franz AR, Kirschner HJ, Poets CF. Epidemiological study on intestinal volvulus without malrotation in VLBW infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2019;104(4):F415-f8.

65. Carrillo Arroyo I, Rodríguez de Alarcón García J, Palomar Ramos J, Ávila Ramírez LF, Domínguez Amillo EE, Soto Beauregard C. Neonatal appendicitis: how many sides does this coin have? *Cir Pediatr.* 2021;34(3):143-6.
66. Bekhof J, Reitsma JB, Kok JH, Van Straaten IH. Clinical signs to identify late-onset sepsis in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2013;172(4):501-8.
67. Cordova J, Sriram S, Patton T, Jericho H, Gokhale R, Weinstein D, et al. Manifestations of Cow's-Milk Protein Intolerance in Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(1):140-4.
68. Lenfestey MW, de la Cruz D, Neu J. Food Protein-Induced Enterocolitis Instead of Necrotizing Enterocolitis? A Neonatal Intensive Care Unit Case Series. *J Pediatr.* 2018;200:270-3.
69. Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT, Clark R. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *J Perinatol.* 2007;27(11):661-71.
70. Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(1):Cd000405.
71. Munaco AJ, Veenstra MA, Brownie E, Danielson LA, Nagappala KB, Klein MD. Timing of optimal surgical intervention for neonates with necrotizing enterocolitis. *Am Surg.* 2015;81(5):438-43.
72. Khalak R, D'Angio C, Mathew B, Wang H, Guilford S, Thomas E, et al. Physical examination score predicts need for surgery in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2018;38(12):1644-50.
73. Buras R, Guzzetta P, Avery G, Naulty C. Acidosis and hepatic portal venous gas: indications for surgery in necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.* 1986;78(2):273-7.
74. Duro D, Kalish LA, Johnston P, Jaksic T, McCarthy M, Martin C, et al. Risk factors for intestinal failure in infants with necrotizing

enterocolitis: a Glaser Pediatric Research Network study. *J Pediatr*. 2010;157(2):203-8.e1.

75. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, Jones BA, Kang KH, Kenny M, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg*. 2014;218(6):1148-55.
76. Jones IH, Hall NJ. Contemporary Outcomes for Infants with Necrotizing Enterocolitis-A Systematic Review. *J Pediatr*. 2020;220:86-92.e3.
77. Velazco CS, Fullerton BS, Hong CR, Morrow KA, Edwards EM, Soll RF, et al. Morbidity and mortality among "big" babies who develop necrotizing enterocolitis: A prospective multicenter cohort analysis. *J Pediatr Surg*. 2017.
78. Pike K, Brocklehurst P, Jones D, Kenyon S, Salt A, Taylor D, et al. Outcomes at 7 years for babies who developed neonatal necrotising enterocolitis: the ORACLE Children Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(5):F318-22.
79. Travers CP, Clark RH, Spitzer AR, Das A, Garite TJ, Carlo WA. Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age: prospective cohort study. *Bmj*. 2017;356:j1039.
80. Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol*. 2009;29(1):57-62.
81. Jasani B, Patole S. Standardized feeding regimen for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated systematic review. *J Perinatol*. 2017;37(7):827-33.
82. Viswanathan S, Merheb R, Wen X, Collin M, Groh-Wargo S. Standardized slow enteral feeding protocol reduces necrotizing

enterocolitis in micropremies. *J Neonatal Perinatal Med.* 2017;10(2):171-80.

83. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2011;159(3):392-7.
84. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117(2):e137-42.
85. Maheshwari A, Patel RM, Christensen RD. Anemia, red blood cell transfusions, and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2018;27(1):47-51.
86. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, Weizman AV, Sadeghirad B. Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm, Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Gastroenterology.* 2020;159(2):467-80.
87. Wolf HM, Eibl MM. The anti-inflammatory effect of an oral immunoglobulin (IgA-IgG) preparation and its possible relevance for the prevention of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;396:37-40.
88. Cao X, Zhang L, Jiang S, Li M, Yan C, Shen C, et al. Epidemiology of necrotizing enterocolitis in preterm infants in China: A multicenter cohort study from 2015 to 2018. *J Pediatr Surg.* 2021.
89. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA.* 2015;314(10):1039.
90. Samuels N, Van De Graaf RA, De Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatrics.* 2017;17(1).

91. Rose AT, Patel RM. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2018;23(6):374-9.
92. Luig M, Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis - Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: A regional study. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2005;41(4):174-9.
93. Ree IM, Smits-Wintjens VE, Rijntjes-Jacobs EG, Pelsma IC, Steggerda SJ, Walther FJ, et al. Necrotizing enterocolitis in small-for-gestational-age neonates: a matched case-control study. *Neonatology*. 2014;105(1):74-8.
94. Downard CD, Grant SN, Maki AC, Krupski MC, Matheson PJ, Bendon RW, et al. Maternal Cigarette Smoking and the Development of Necrotizing Enterocolitis. *Pediatrics*. 2012;130(1):78-82.
95. Rodrigo FG-M, Henríquez GG, Aloy JF, Pérez AG-A, Network S. Outcomes of very-low-birth-weight infants exposed to maternal clinical chorioamnionitis: a multicentre study. *Neonatology*. 2014;106(3):229-34.
96. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. *Obstetrics & Gynecology*. 2020;135(3):e80-e97.
97. Wong D, Abdel-Latif M, Kent A. Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: a regional cohort study. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2014;99(1):F12-F20.
98. Wilson DC, Harper A, McClure G. Absent or reversed end diastolic flow velocity in the umbilical artery and necrotizing enterocolitis. *Archives of Disease in Childhood*. 1991;66(12):1467-.
99. NEC IBNE. Necrotizing enterocolitis. *MANUAL OF NEONATAL CARE*. 2018:340.

100. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RC, Reiss IK, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC pediatrics*. 2017;17(1):1-9.
101. Bajaj M, Natarajan G, Shankaran S, Wyckoff M, Laptook AR, Bell EF, et al. Delivery Room Resuscitation and Short-Term Outcomes in Moderately Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*. 2018;195:33-8.e2.
102. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *Journal of perinatology*. 2003;23(4):278-85.
103. Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Experimental Biology and Medicine*. 2020;245(2):85-95.
104. Öztürk MA, Büyükkayhan D. Yenidoğanda Hipotansiyon. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2011;7(1):1-5.
105. Paradisis M, Osborn DA. Adrenaline for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with cardiovascular compromise. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004(1).
106. Gagliardi L, Bellù R, Cardilli V, De Curtis M. Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2008;47(2):206-10.
107. Carter BM, Holditch-Davis D. Risk factors for NEC in preterm infants: how race, gender and health status contribute. *Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses*. 2008;8(5):285.
108. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EOB. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics*. 2005;116(2):400-6.

109. Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *Journal of Perinatology*. 2009;29(1):57-62.
110. Maayan-Metzger A, Avivi S, Schushan-Eisen I, Kuint J. Human milk versus formula feeding among preterm infants: short-term outcomes. *Am J Perinatol*. 2012;29(2):121-6.



8. ÖZET

Nekrotizan enterokolit (NEK) özellikle yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YDYBÜ) yatan prematüreleri etkileyen, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, morbidite ve mortalite oranı yüksek bir hastalıktır. Etkilenen bağırsak segmentinde şiddetli inflamasyon, koagülasyon nekrozu, ülserasyon, bakteriyel kolonizasyon ve submukozal gaz kabarcıklarının görüldüğü bir gastrointestinal hastalıktır.

Bu çalışmada Türkiye’de ilk defa GutCheck NEC (GCN) ve e-NEC skorum sitemlerinin NEK gelişimini öngörmeye etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi YDYBÜ’nde Ocak 2020 ile Aralık 2021 tarihleri arasında yatmakta olan gestasyonel yaşı (GY) 32 hafta ve altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ait veriler fizik muayene ve hastane kayıtlarından elde edilmiştir. İstatistiksel analizde histogram ve olasılık grafikleri, Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri, tanımlayıcı analizler, ortalama ve standart sapma, frekans tabloları, Mann Whitney U testi, Ki-kare testi, Fisher Testi kullanılmıştır. NEK için bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla çok değişkenli analiz yapılmıştır, modellemede lojistik regresyon analizi, Hosmer-Lemeshow testi kullanılmıştır. $P<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

NEK gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında GCN’ye göre “çok riskli” saptanma yüzdelerinde 72. saatte uygulanan GCN’de fark olup $p=0,046$

saptanmıştır. GCN 72. saat, 14. gün ve 21. gündeki ortalama GCN skorları NEK gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p değeri 72. saatte: 0,014; 14. günde: 0,032; ve 21. günde 0,047). e-NEC'in ise NEK gelişimi için anlamlı istatistiksel sonuç vermediği görülmüştür. Doğum ağırlığı (DA), beslenme, intrauterin büyüme geriliği (İUBG) ve gestasyon yaşına göre küçük (SGA) olma durumu, dopamin kullanımı ve invaziv mekanik ventilasyon (İMV) ile NEK gelişimi arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Anne sütüyle beslenmenin ise beklendiği üzere NEK'in önlenmesinde olumlu etkisi gösterilmiştir.

GCN 72. saatte çok riskli olarak saptanan hastalarda NEK sıklığı daha fazladır bu nedenle bu skorlama NEK'i öngörmek için kullanılabilir. Çok riskli saptanan hastalar daha yakından izlenmelidir. e-NEC'in ise tanı ve tedaviyi yönlendirmede çok etkin olmadığı ancak riskli gruplara dikkati çekme açısından başarılı olduğu söylenebilir.

NEK risk faktörlerini ve NEK öngörmeye kullanılabilecek skorlama sistemlerini değerlendirmek için daha geniş olgu serileriyle yapılmış çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Nekrotizan enterokolit, prematürite, risk skoru

9. SUMMARY

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a disease with high morbidity and mortality rate, especially affecting preterm infants hospitalized in neonatal intensive care units (NICU) the etiology of which is unknown. It is a gastrointestinal disease with severe inflammation, coagulation necrosis, ulceration, bacterial colonization and submucosal gas bubbles in the affected intestinal segment.

In this study, it was aimed to investigate the effect of GutCheck NEC (GCN) and e-NEC scoring systems in predicting the development of NEC for the first time in Turkey as well as other risk factors for NEC development.

Patients with gestational age (GA) at or below 32 weeks who were hospitalized in the Gazi University Hospital NICU between January 2020 and December 2021 were included in the study. The data of the patients were obtained from the physical examination and hospital records. Histogram and probability graphs, Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests, descriptive analysis, mean and standard deviation, frequency tables, Mann Whitney U test, Chi-square test, Fisher Test were used in statistical analysis. Multivariate analysis was performed to determine the independent risk factors for NEC, logistic regression analysis and Hosmer-Lemeshow test were used in the modeling. Results for $p < 0.05$ were considered statistically significant.

It was shown that there is a correlation between birth weight (BW), nutrition, intrauterine growth retardation (IUGR) and being small for gestational age (SGA), dopamine use, and invasive mechanical ventilation (IMV) and the

development of NEC. Breast milk feeding was shown to be protective. There was a difference in the percentage of "very risky" subset according to GCN between the groups with and without NEC, with a difference in the GCN administered at the 72nd hour and $p=0.046$.

Mean GCN scores at 72 hours, 14 days, and 21 days were significantly higher in the group that developed NEC (p value at 72 hours: 0.014; 14 days: 0.032; and 21 days, 0.047).

It was observed that e-NEC did not give significant statistical results for the development of NEC.

There is a need for studies performed with larger number of patients to reach a conclusion about the risks and scoring systems to predict NEC development.

Keywords: Necrotizing enterocolitis, prematurity, risk score

10. EKLER

10.1 Etik Kurul Onayı

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 196 Toplantı tarihi: 22.02.2021 Prematüre Bebeklerde Nekrotizan Enterokolit Gelişme Riskini Ön Görmek Amacıyla E-NEC Ve Gutcheck-NEC Skolama Sistemlerinin Kullanılması ve Bu Skolamaların Nekrotizan Enterokolit Gelişimini Ön Görmedeki Etkisinin Araştırılması başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.
----------------------------	--

11. ÖZ GEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

A.1.	Adı soyadı: Berna EGEHAN ÖRÜNCÜ
------	---------------------------------

A.2.	Doğum tarihi ve yeri: [REDACTED]
------	----------------------------------

A.3.	Yabancı dil bilgisi: İngilizce
------	--------------------------------

A.4.	Görev yeri: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
------	---

A.5.	İletişim bilgileri (e-posta adresi): [REDACTED]
------	---

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1.	Mezun olduğu üniversite / fakülteyi lütfen belirtiniz: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
------	---

B.2.	Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz (yıl olarak): 2016
------	---

B.3.	Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Araştırma Görevlisi Doktor
------	---

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

C.1.	Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları lütfen belirtiniz: Trabzon Vakıfkebir Devlet Hastanesi (Pratisyen Hekim)
------	--